



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Intercambiabilidad de tres medicamentos de amoxicilina 500 mg cápsulas de origen multifuente, comercializadas en la ciudad de Lima, 2018

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Vidal ABAD MALDONADO

Gisell Carmen QUISPE HILARIO

ASESOR

Alfredo Alonzo CASTILLO CALLE

Lima, Perú

2018



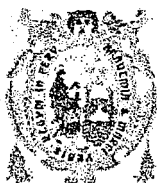
Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Abad V. Intercambiabilidad de tres medicamentos de amoxicilina 500 mg cápsulas de origen multifuente, comercializadas en la ciudad de Lima, 2018 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2018.



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

**INTERCAMBIABILIDAD DE TRES MEDICAMENTOS DE AMOXICILINA 500 mg
CÁPSULAS, DE ORIGEN MULTIFUENTE, COMERCIALIZADAS EN LA CIUDAD DE LIMA,
2018**

Que presentan los Bachilleres en Farmacia y Bioquímica:

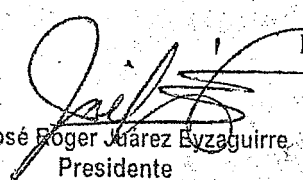
**VIDAL ABAD MALDONADO Y
GISELL CARMEN QUISPE HILARIO**


Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:

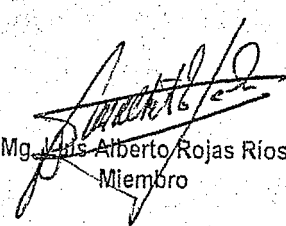
APROBADA CON MENCIÓN (19)

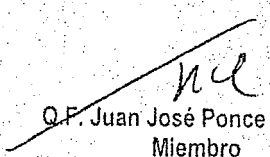
en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico(a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 21 de agosto de 2018.


Dr. José Roger Juárez Eyzaguirre
Presidente

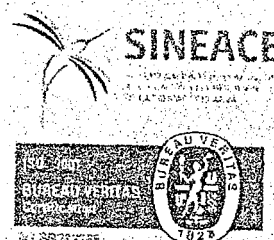

Dra. Norma Julia Ramos Cevallos
Miembro


Mg. Luis Alberto Rojas Ríos
Miembro


Q.F. Juan José Ponce Cobos
Miembro

"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"

Jr. Puno N° 1002, Jardín Botánico - Lima I - Perú
Teléfonos: (511) 328-4737 / (511) 679-7000 anexo 4826 Ap. Postal 4559 - Lima I
E-mail: decanofyb@unmsm.edu.pe <http://farmacia.unmsm.edu.pe>



vidalam9412@gmail.com 989541937

gisellquispe916@gmail.com 991545354

DEDICATORIA:

Vidal Abad Maldonado

A Dios:

Por darme tantas razones y oportunidades para poder llegar hasta este punto de mi vida. Por guiar mis pasos hacia el camino correcto y permitirme conocer a aquellas personas que han sido parte importante en mi formación académica.

A mis padres Evita y Vidal:

Por su amor, consejos, sacrificios, apoyo incondicional a lo largo de estos años, siendo la principal motivación para afrontar cada reto en mi vida. Por brindarme la mejor herencia que me podrían dejar, una buena educación. Gracias a ustedes he logrado cumplir mis metas y convertirme en lo que soy. Son los mejores.

A mis hermanas Merly y Berenice:

Por su cariño brindado, por darle ese toque de alegría a mi vida, necesario para culminar mis metas.

DEDICATORIA:

Gisell Quispe Hilario

A Dios

Por protegeme y cuidarme día a día, Por haberme dado salud y fuerzas para lograr mis objetivos y superar obstáculos durante estos años de mi vida.

Además por regalarme una familia maravillosa.

A mis padres Carmen y Porfirio

Por darme la vida, por el infinito amor, cariño y consejos que me han iluminado ser lo que soy en la actualidad. Por creer en mí y ser mi motivación a seguir durante estos años. Además, por los sacrificios y esfuerzos que realizaron para que yo pueda culminar la carrera; este logro es de ustedes.

A mis hermanos Giuliana y Angelo

Por estar presentes en mi vida, por haberme brindado su paciencia, tolerancia, preocupación y amor.

AGRADECIMIENTOS:

A la Universidad Nacional Mayor de San Marcos

A la Facultad de Farmacia y Bioquímica

A los docentes por las experiencias compartidas, enseñanzas, consejos, conocimientos brindados para impulsar el desarrollo de nuestra formación profesional.

Al Centro Nacional de Control de Calidad del Instituto Nacional de Salud por facilitarnos sus instalaciones y medios para la realización de esta investigación, en especial al Dr. Rubén Gaspar Tabuchi Matsumoto por su valiosa colaboración.

A todas las personas que colaboraron con la realización de esta investigación, en especial a la Dra. Jacqueline Isasi Rosas por su continuo apoyo y colaboración en la realización de la investigación.

A nuestro Asesor Dr. Alfredo Castillo Calle y Co- Asesor Dr. Miguel Grande Ortiz, por los invaluable aportes, revisión e interés en desarrollar esta investigación.

Finalmente agradecemos a los miembros del Jurado por la revisión exhaustiva que han realizado al presente texto y por sus valiosos aportes en la realización del mismo.

ABREVIATURAS

IRA	Infección respiratoria aguda
f_2	Factor de similitud
INEI	Instituto Nacional de Estadística e Informática
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
OPM	Observatorio de Precio para Medicamentos
SCB	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos - USA (FDA, por sus siglas en inglés)
OMS	Organización Mundial de Salud
$C_{m\acute{a}x}$	Concentración máxima
ABC	Área bajo la curva
IFA	Ingrediente activo farmacéutico
USP	Farmacopea de los Estados Unidos (USP, por sus siglas en inglés)
ACS	Sociedad Química Americana (ACS, por sus siglas en Inglés)
P.A	Para análisis
PFC	Producto farmacéutico comparador (CPP, por sus siglas en inglés)
CNCC	Centro Nacional de Control de Calidad
INS	Instituto Nacional de Salud
BP	Farmacopea Británica (BP, por sus siglas en Inglés)
UV-VIS	Ultravioleta visible
ER	Estándar de referencia
VP	Variación de peso
G-BIOF	Guía Técnica: Bioexención de los estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia para establecer equivalencia terapéutica de formas farmacéuticas sólidas orales.
SS	solución stock
VA	Valor de aceptación (AV, por sus siglas en inglés)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fórmula del Factor de similitud (f_2)	8
Figura 2. Curva de calibración para el perfil de disolución en medio pH: 1,2	29
Figura 3. Curva de calibración para el perfil de disolución en medio pH: 4,5	29
Figura 4. Curva de calibración para el perfil de disolución en medio pH: 6,8	29
Figura 5. Curvas de los perfiles de disolución de los medicamentos “A”, “B”, “C” e innovador a pH 1,2	32
Figura 6. Curvas de los perfiles de disolución de los medicamentos “A”, “B”, “C” e innovador a pH 4,5	36
Figura 7. Curvas de los perfiles de disolución de los medicamentos “A”, “B”, “C” e innovador a pH 6,8	39

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Equipos de laboratorio empleados.....	10
Tabla 2. Reactivos empleados.....	11
Tabla 3. Características físicas de cápsulas de amoxicilina 500 mg	22
Tabla 4. Peso promedio del medicamento innovador y multifuente “A”, “B” “C”	22
Tabla 5. Resumen de identificación y valoración de amoxicilina 500 mg..... cápsulas.....	23
Tabla 6. Comparación de los contenidos obtenidos en la valoración	23
Tabla 7. Resultados de disolución (%) de amoxicilina 500 mg cápsulas	24
Tabla 8. Uniformidad de contenido en las unidades de dosificación del..... medicamento innovador y multifuente “A”, “B” y “C”	25
Tabla 9. Resultados de la validación del método analítico de perfiles de..... disolución	26
Tabla 10. Perfiles de disolución del medicamento innovador (pH: 1,2)	30
Tabla 11. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “A” (pH: 1,2)	30
Tabla 12. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “B” (pH: 1,2) ...	31
Tabla 13. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “C” (pH: 1,2) ...	31
Tabla 14. Perfiles de disolución del medicamento innovador (pH: 4,5)	33
Tabla 15. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “A” (pH: 4,5)	33
Tabla 16. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “B” (pH: 4,5)	34
Tabla 17. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “C” (pH: 4,5)	34
Tabla 18. Factor de similitud del producto multifuente “B” (pH: 4,5)	35
Tabla 19. Factor de similitud del producto multifuente “C” (pH: 4,5)	35
Tabla 20. Perfiles de disolución del medicamento innovador (pH: 6,8)	37
Tabla 21. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “A” (pH: 6,8)	37
Tabla 22. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “B” (pH: 6,8)	38
Tabla 23. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “C” (pH: 6,8)	38
Tabla 24. Valores obtenidos en los perfiles de disolución para el factor de similitud (f_2) de amoxicilina 500 mg cápsulas.....	40

RESUMEN

En el mercado farmacéutico, el medicamento innovador presenta un elevado costo respecto al medicamento multifuente. En este contexto se presenta a éste último, como una alternativa para el acceso al tratamiento; pero, es imprescindible garantizar que estos medicamentos comercializados a nivel nacional, demuestren eficacia, seguridad y calidad para su probable intercambiabilidad, respecto al medicamento de referencia. El presente estudio se evaluó la intercambiabilidad de tres medicamentos multifuente de amoxicilina 500 mg cápsulas, comercializadas en la ciudad de Lima frente al medicamento innovador, Amoxil®. Es un estudio experimental, transversal, descriptivo, realizado en enero del 2018, donde se determinaron los perfiles de disolución efectuados en medios a pH 1,2; 4,5 y 6,8; según lo recomendado por la OMS (Reporte Técnico 992). Para establecer la equivalencia *in vitro* se empleó el factor de similitud (f_2), considerando que dos formulaciones podrían ser equivalentes *in vitro* si los valores están comprendidos entre 50 y 100 y, con ello, establecer la posibilidad de la intercambiabilidad. Según los valores f_2 encontrados para los tres medicamentos multifuente de amoxicilina, el medicamento “B” (f_2 : 42,23 a pH 4,5), no es intercambiable al medicamento innovador dado que no se pudo demostrar equivalencia *in vitro*, la que si se logró establecer para los medicamentos “A” y “C”.

Palabras clave: intercambiabilidad, amoxicilina, OMS, equivalencia terapéutica.

SUMMARY

In the pharmaceutical market, the innovative medicine has a high cost compared to the multi-source medicine. In this context, the latter is presented as an alternative for access to treatment; However, it is essential to ensure that these medicines marketed at the national level demonstrate efficacy, safety and quality for their probable interchangeability, with respect to the reference medicine. The present study evaluated the interchangeability of three multi-source medications of amoxicillin 500 mg capsules, marketed in the city of Lima against the innovative drug, Amoxil[®]. It is an experimental, transversal, descriptive study, carried out in January 2018, where the dissolution profiles carried out in media at pH 1,2 were determined; 4,5 and 6,8; as recommended by the WHO (Technical Report 992). To establish the *in vitro* equivalence, the similarity factor (f_2) was used, considering that two formulations could be equivalent *in vitro* if the values are between 50 and 100 and, with this, establish the possibility of interchangeability. According to the f_2 values found for the three multi-source medicines of amoxicillin, the drug "B" (f_2 : 42,23 to pH 4,5), is not interchangeable to the innovative medicine since it could not be demonstrated *in vitro* equivalence, which it was possible to establish for drugs "A" and "C".

Keywords: interchangeability, amoxicillin, WHO, therapeutic equivalence.

INDICE GENERAL

RESUMEN

SUMARY

I. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Planteamiento del problema	1
1.2. Hipótesis	2
1.3. Objetivo general	2
1.4. Objetivos específicos	2
II. GENERALIDADES	3
2.1. Antecedentes	3
2.2. Amoxicilina	5
2.4. Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia	6
2.5. Equivalencia terapéutica	6
2.6. Sistema de Clasificación biofarmacéutica	7
2.7. Perfiles de disolución	7
III. PARTE EXPERIMENTAL	9
3.1. Materiales	9
3.2. Metodología	11
3.3. Procesamiento y análisis de la información	13
3 4. Primera Etapa: control de calidad de las cápsulas de amoxicilina de 500 mg	13
3.5. Segunda etapa: validación de la metodología analítica del perfil de disolución	17
3.6. Tercera etapa: desarrollo de los perfiles de disolución	19
IV. RESULTADOS	22
V.DISCUSION.....	41

VI. CONCLUSIONES	44
VII. RECOMENDACIONES	45
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
IX. ANEXOS	52
9.1. Glosario de términos	53
9.2. Certificado de estándar	56
9.3. Resoluciones para aprobación de hojas de cálculo	58
9.4. Verificación del equipo disolutor	61
9.5. Validación del método de perfiles de disolución	64

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del problema

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son una de las causas principales de mortalidad en países en vía de desarrollo, ocasionando la muerte de 4 millones de niños menores de 5 años. La neumonía es una de sus complicaciones, siendo causada por bacterias, que puede tratarse con antibióticos; pero, sólo alrededor de 30% de los niños que la padecen, reciben los medicamentos necesarios¹.

En Perú, en 2012, las IRA fueron la primera causa específica de morbilidad en los establecimientos de salud del Ministerio de Salud (MINSA), siendo la neumonía una de sus principales complicaciones. En el 2016, aproximadamente en un mes, se notificaron 20 muertes por neumonía; observándose que la tasa de letalidad fue de 0,6 muertes por cada 100 episodios de neumonía².

Para afrontar este gran problema que aqueja a la población, el MINSA dispone de una serie de guías para enfermedades respiratorias, entre éstas se encuentra la *Guía de Práctica Clínica para la Neumonía*, donde se menciona a la amoxicilina como medicamento de elección (de primera línea) para el tratamiento ambulatorio de neumonía no grave³.

Actualmente en el mercado farmacéutico, el innovador presenta un elevado costo, aproximadamente de 130 % más, con respecto a los medicamentos multifuente, dificultando el acceso al tratamiento; en este contexto, se presenta al multifuente como una alternativa para el acceso al tratamiento, pero éste debe demostrar ser intercambiable con respecto al innovador; para ello es necesario que se demuestre equivalencia *in vitro*⁴. Sin embargo, actualmente en el Perú no existe una directiva sanitaria que establezca criterios específicos para la exigencia de estudios que garanticen la intercambiabilidad, dificultando de esta manera la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos comercializados a nivel nacional⁵.

Es por ello que, en la presente investigación, se pretende demostrar la intercambiabilidad de los productos multifuente de amoxicilina con el producto innovador Amoxil® en la ciudad de Lima, a través de la comparación de los perfiles de disolución (estudios de equivalencia *in vitro*).

1.2. Hipótesis

Las cápsulas de amoxicilina 500 mg del producto innovador y tres medicamentos multifuente comercializados en la ciudad de Lima, son intercambiables.

1.3. Objetivo general

Establecer la posibilidad de intercambiabilidad de tres medicamentos multifuente de amoxicilina 500 mg cápsulas, comercializadas en la ciudad de Lima frente al medicamento innovador.

1.4. Objetivos específicos

- Realizar el control de calidad de las cápsulas de amoxicilina.
- Validar la metodología analítica a emplearse en la realización de los perfiles de disolución.
- Determinar los perfiles de disolución de las cápsulas de amoxicilina a pH: 1,2; 4,5 y 6,8.
- Determinar el factor de similitud (f_2) para establecer equivalencia *in vitro* de los medicamentos multifuente.

II. GENERALIDADES

2.1. Antecedentes

Uno de los grandes problemas en el Perú y a nivel mundial, es el limitado acceso a los medicamentos. Se estima que la tercera parte de la población mundial no tiene acceso a medicamentos esenciales. Esta situación se agrava, cuando estos medicamentos son de gran impacto, para el tratamiento de enfermedades con prevalencia en una región⁶.

En el caso particular de Perú, esta situación es preocupante, debido a que se suma la situación de pobreza de la población. Según INEI, en el año 2015, el porcentaje de pobreza fue de 21,77 %, siendo las más afectadas las zonas rurales con 45,2%, tres veces más que la zona urbana (14,5%), lo que dificulta mucho más el acceso de medicamentos⁷.

El precio es otro factor determinante para asequibilidad y disponibilidad de los medicamentos para la población necesitada⁸. Según datos del Observatorio de Precio para Medicamentos (OPM), obtenidos en el 2013, un medicamento innovador está valorizado en alrededor de cuatro veces el valor de un medicamento multifuente⁹.

Frente a ello, una de las alternativas para mejorar el acceso a medicamentos, es impulsar la presencia de medicamentos multifuente en el mercado, para contribuir a una mejor cobertura de los problemas de salud de la población.

Según el cuadragésimo informe del Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud, los “medicamentos genéricos” son elaborados a base de principios activos desarrollados por la industria que se dedica a desarrollar medicamentos innovadores, después que ha vencido la patente del mismo¹⁰.

Esto es importante, debido a que la presencia de ambos tipos de medicamentos en el mercado, permite generar libre competencia; trayendo como consecuencia la disminución de costos y mayor asequibilidad por parte de la población. Sin embargo, antes de su comercialización, el

medicamento multifuente debe sustentar la intercambiabilidad con el medicamento innovador mediante estudios de equivalencia terapéutica¹¹.

Según la Ley 29459, “*Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios*”, los medicamentos deben demostrar como requisitos esenciales: eficacia, seguridad y calidad⁴.

El control de calidad hace referencia a los procedimientos para garantizar la identidad y pureza del producto farmacéutico, que pueden variar desde los ensayos químicos o físicos para determinar la identidad de una sustancia farmacéutica, hasta los mecanismos sofisticados establecidos por las normas técnicas vigentes¹².

Como parte de la evaluación de eficacia similar entre los productos farmacéuticos comparados, se evalúa la equivalencia terapéutica que tiene como finalidad establecer la intercambiabilidad entre ambos¹³. Las pruebas de bioequivalencia, como parte de los requisitos para autorizar la intercambiabilidad, han sido consideradas como uno de los elementos clave de las estrategias de los medicamentos multifuente¹⁴.

Internacionalmente se reconocen diferentes métodos para establecer equivalencia terapéutica entre productos farmacéuticos: estudios farmacodinámicos, estudios clínicos, estudios de biodisponibilidad comparativa (bioequivalencia) y estudios *in vitro* o bioexenciones, siendo actualmente los estudios de bioequivalencia y los estudios *in vitro*, los más ampliamente utilizados^{15,16}.

En el año 2000, el Centro de Evaluación de Investigación de la FDA publicó una guía para solicitar bioexenciones para exceptuar al fabricante de realizar estudios de bioequivalencia, para formas farmacéuticas de liberación inmediata orales sólidas en base al sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB); ideado en 1995 por Amidon, *et al*¹⁷, con la finalidad de poder contribuir a disminuir costos en la investigación¹⁸⁻¹⁹.

La bioexención implica que es posible inferir equivalencia terapéutica realizando pruebas *in vitro* que consiste en comparar los perfiles o cinética

de disolución de un producto de referencia y un producto de prueba, en tres medios de disolución de pH diferente; siempre y cuando estos principios activos pertenezcan a la Clase I del SCB y algunas excepciones de la Clase III del SCB²⁰⁻²⁴.

El Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios aprobado mediante el Decreto Supremo N° 016-2011/SA propone que, para el otorgamiento del Registro Sanitario de especialidades farmacéuticas, se tiene que presentar estudios de equivalencia terapéutica para demostrar intercambiabilidad, según lo establecido a la directiva sanitaria correspondiente, pero a la fecha, no hay una directiva que haga efectivo este requisito²⁵.

Sin embargo en noviembre 2015, mediante la RM N° 708-2015/MINSA, se efectuó la pre publicación en el portal institucional del Ministerio de Salud del Decreto Supremo y del Reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos; en el cual establece las condiciones, requisitos y criterios técnicos que deben cumplir los estudios de equivalencia terapéutica para asegurar la intercambiabilidad de los medicamentos multifuente en el país, asegurando de esta manera su eficacia, seguridad y calidad²⁶⁻²⁷.

2.2. Amoxicilina

2.2.1. Características físicas y químicas

Descripción

Es un polvo cristalino blanco, poco soluble en agua y en alcohol, prácticamente insoluble en cloroformo, éter y aceites grasos, soluble en disoluciones diluidas de ácidos y de hidróxidos alcalinos. Es una molécula anfotérica, posee tres pK_a : 2,4; 7,4 y 9,6. Estudios previos han establecido que la degradación tiene un orden cinético de primer orden y la curva de solubilidad en función del pH tiene forma de “U”, aumentando su solubilidad hacia pH ácido y neutro²⁸⁻³⁰.

2.2.2. Farmacología de la amoxicilina^{31,33}

La amoxicilina ejerce su acción bactericida inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana. Es absorbida en un 75 a 90% en el tracto gastrointestinal, produciendo concentraciones elevadas a nivel de plasma y tejido. La unión a proteínas plasmáticas es del 20 %. Presenta una semivida plasmática entre 1 y 1,5 horas. Se excreta sin cambio un 80% de la dosis oral después de 6 h de su administración.

2.4. Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia³⁴

2.4.1. Biodisponibilidad

Tasa y grado con la que se absorbe la fracción activa desde la forma farmacéutica y se encuentra disponible en la circulación general.

2.4.2. Bioequivalencia

Es la comparación de las biodisponibilidades de un producto multifuente y un producto de referencia. Dos medicamentos son bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y sus biodisponibilidades, después de su administración en la misma dosis molar, bajo las mismas condiciones son similares a tal punto que cabe prever que sus efectos serán esencialmente los mismos.

2.5. Equivalencia terapéutica

Equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos con respecto a eficacia y seguridad, serán esencialmente los mismos, cuando sean administrados a pacientes por la misma vía de administración.

Para garantizar la intercambiabilidad en la práctica clínica, el producto de origen múltiple debe ser terapéuticamente equivalente al producto de comparación.

Para demostrar equivalencia terapéutica existen cuatro tipos de estudios

- Estudios farmacocinéticos comparativos
- Estudios farmacodinámicos

- Estudios clínicos comparativos
- Estudios *in vitro*

2.6. Sistema de Clasificación biofarmacéutica³⁵

Es un marco científico para clasificar los principios activos en base a su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal. Se clasifica al IFA en cuatro clases:

- Clase 1: alta solubilidad, alta permeabilidad
- Clase 2: baja solubilidad, alta permeabilidad
- Clase 3: alta solubilidad, baja permeabilidad
- Clase 4: baja solubilidad, baja permeabilidad

Combinando las propiedades anteriores con la velocidad de disolución del producto, el SCB tiene en cuenta los 3 factores principales que gobiernan la tasa y magnitud de la absorción de las formas de dosis de liberación inmediata.

2.6.1. Clasificación biofarmacéutica de la amoxicilina

Según el Anexo 8: *“Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms”*, el IFA amoxicilina trihidrato se encuentra en la clase I, alta solubilidad y alta permeabilidad, justificándose así la determinación de equivalencia *in vitro* por medio de perfiles de disolución.

2.7. Perfiles de disolución

Es la curva que caracteriza la cinética de disolución cuando se representa gráficamente la cantidad o porcentaje del medicamento disuelto en función del tiempo. Al realizar la comparación de los perfiles de disolución entre el producto innovador y el producto multifuente, forma parte de la prueba de equivalencia *in vitro*. Para comparar los perfiles de disolución obtenidos, tanto para el medicamento de prueba como el de referencia, se procedió a realizar un análisis modelo independiente; el factor de similitud (f_2).

El factor de similitud (f_2) es una medición de la similitud en el porcentaje de disolución (%) entre las dos curvas.

$$f_2 = 50 * \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} * \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} * 100 \right\}$$

Figura 1. Fórmula del Factor de similitud (f_2)

Dónde:

- R_t : porcentaje disuelto a cada tiempo del producto innovador
- T_t : porcentaje disuelto a cada tiempo del producto problema
- n : número de tiempos de muestreo

Interpretación: valores de f_2 de 50 a 100 aseguran la equivalencia de los dos perfiles de disolución, tanto de prueba como de referencia.

III. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Materiales

3.1.1. Muestras

Medicamento Innovador

Nombre	Amoxil® 500 mg cápsula
Lugar de fabricación	México
Lote	020ES088
Laboratorio	Importado GlaxoSmithKline Perú S.A.
Fecha de expiración	May-18
Lugar de adquisición	Farmacia del mercado privado

Medicamento multifuente “A”

Lugar de fabricación	China
Lote	161130
Fecha de expiración	Abr-18
Lugar de adquisición	Farmacia de un establecimiento de Salud del MINSA

Medicamento multifuente “B”

Lugar de fabricación	China
Lote	153132062
Fecha de expiración	05/18
Lugar de adquisición	Farmacia del mercado privado

Medicamento multifuente “C”

Lugar de fabricación	India
Lote	BC7026
Fecha de expiración	08/20
Lugar de adquisición	Farmacia del mercado privado

3.1.2. Equipos de laboratorio

Tabla 1. Equipos de laboratorio empleados

Nombre del equipo	Código	Marca	Fecha de calificación/ calibración/ mantenimiento
Disolutor	LEL1-37-A	Jasco	2017-09
Disolutor	LBB-09-A	Varian	2017-05
HPLC	LCL1-06	Agilent	2017-08
Equipo espectrofotómetro UV-VIS	LEL-2-39	Jasco	2017-11
Equipo espectrofotómetro UV-VIS	LBB-09	Varian	2017-05
Potenciómetro	LEL 1-59	Metromm	2017-05
Balanza analítica	BLZ-11	SARTORIUS	2017-11
Balanza analítica	BLZ-12	SARTORIUS	2018-01
Balanza analítica	BLZ-14	METTLER TOLEDO	2018-01
Placa calefactora	LCE-96	Thermo Scientific	2017-05
Bomba de vacío	LCE-81	Vacuubrand	2017-05

3.1.3. Materiales de laboratorio

- Material de vidrio
- Cánulas y jeringas de 10 y 20 mL, tubos cónicos para centrífuga de 10 mL.
- Papel whatman N° 40; filtros PVDF 0,45 µm y nylon 45 µm.
- Celdas de Cuarzo de 1 cm y 0,5 cm.

3.1.4. Estándares (*Anexo 9.2*)

Se utilizó un estándar primario USP

Nombre	Amoxicillin
Lote	L0K359
Potencia	86,60%
Fecha de expiración	Vigente

3.1.5. Reactivos

Tabla 2. Reactivos empleados

Reactivo	Grado	Marca	Lote	Fecha de vencimiento
Fosfato monobásico de potasio	ACS	Merck	AM0828173	30/03/2020
Ácido clorhídrico 37%	P.A.	Merck	K4724601 546	30/11/2020
Cloruro de sodio P.A.	P.A.	J.T. Baker	M34C62	23/08/2021
Acetato de sodio anhidro	ACS	J.T. Baker	P35C05	20/08/2019
Ácido acético glacial	P.A.	Merck	82900	28/05/2019
Hidróxido de sodio	P.A.	Merck	162881	12/07/2019
Hidróxido de potasio	P.A.	Merck	118862	31/10/2019
Acetonitrilo	HPLC	Merck	V42C58	14/10/2021
Ácido fosfórico	ACS	Merck	K46816373	30/06/2020
Agua destilada (*)	---	---	---	Vigente

(*) **Nota:** Agua destilada ultrapura tipo I según ASTM D1193-91

3.2. Metodología

3.1.1. Tipo de estudio

Experimental, transversal, descriptivo.

3.2.2. Población y muestra

(1) Población

Para este estudio se tomó en cuenta a todos los laboratorios que comercializan cápsulas de amoxicilina 500 mg, en la ciudad de Lima³⁶.

(2) Selección del producto farmacéutico de comparación (CPP)

Se procedió a analizar 100 muestras posológicas del producto farmacéutico Amoxil 500 mg cápsulas, de laboratorio GlaxoSmithKline Perú S.A., señalado en el Anexo 11 de la OMS:

“Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products”^{37,38}.

(3) Selección de productos farmacéuticos de prueba

Se procedió a realizar un muestreo por conveniencia, de tres productos farmacéuticos de fuente múltiple de amoxicilina 500 mg cápsulas, obtenidos de la base de datos del Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos de DIGEMID³⁸, comercializados en el mercado farmacéutico nacional, los cuales designaremos para el estudio con las letras: A, B, C; correspondientes a laboratorios de procedencia extranjera (China e India). La muestra en estudio consistió en 100 unidades posológicas suficientes para realizar los ensayos de cada uno de los productos farmacéuticos y disponibles en farmacias hospitalarias del MINSA, boticas y farmacias del mercado privado.

3.2.3. Ubicación, tiempo y espacio

- El muestreo se realizó en la ciudad de Lima.
- El muestreo se realizó en el mes de enero del 2018.
- El desarrollo del perfil de disolución, así como el análisis de control de calidad de las muestras se realizaron en el laboratorio del Centro Nacional de Control de Calidad (CNCC) del Instituto Nacional de Salud (INS).

3.2.4. Diseño experimental

El estudio se ejecutó en tres etapas:

- **Primera:** control de calidad de las cápsulas de amoxicilina de 500 mg.
- **Segunda:** validación de la metodología analítica del perfil de disolución.
- **Tercera:** desarrollo y comparación de los perfiles de disolución.

3.3. Procesamiento y análisis de la información

Para el procesamiento de la data obtenida en los ensayos efectuados, se emplearon análisis estadísticos, las cuales fueron programadas en una hoja de cálculo Microsoft Excel 2016, permitiendo de esta manera obtener los resultados del estudio. Estas hojas de cálculo forman parte del Sistema de Gestión de Calidad, fueron validadas y aprobadas mediante Resolución Directoral del CNCC- INS. (**Anexo 9.3**)

3.4. Primera Etapa: control de calidad de las cápsulas de amoxicilina de 500 mg

Se realizaron los siguientes ensayos para los medicamentos en estudio

- Características físicas.
- Peso promedio. *Appendix XIIC. Consistency of Formulated Preparations 1. "Uniformity of weight (mass)"*, según BP 2017.
- Identificación de amoxicilina por cromatografía líquida de alta resolución, según USP 40.
- Valoración de amoxicilina por cromatografía líquida de alta resolución, según USP 40.
- Disolución de amoxicilina por UV-VIS, según USP 40.
- Uniformidad de contenido en las unidades de dosificación de amoxicilina por cromatografía líquida de alta resolución, según USP 40.

3.4.1. Ensayo de características físicas

Se procedió mediante análisis organoléptico e inspección visual: forma, color del cuerpo y tapa de la cápsula; descripción del contenido (color y aspecto) y el registro de características adicionales (logo).

3.4.2. Peso promedio. *Appendix XIIC. Consistency of Formulated Preparations 1. "Uniformity of weight (mass)"*, según BP 2017³⁹

Se registró el peso individual de 20 cápsulas tomadas al azar, con una balanza analítica, luego se halló el peso promedio de los valores obtenidos. Luego se retiró cuidadosamente todo el contenido de las

unidades, sin dañarlas y teniendo el cuidado de mantener la integridad de cada uno de ellos, se pesó individualmente las cápsulas vacías y se calculó el peso promedio del contenido por diferencia de peso.

3.4.3. Identificación de amoxicilina por cromatografía líquida de alta resolución, según USP 40⁴⁰

Se realizó mediante la comparación del tiempo de retención del pico principal de la solución muestra con el de la solución estándar.

Especificación: el tiempo de retención del pico principal de la *solución muestra* corresponde al de la solución estándar, según se obtienen en la *Valoración*.

3.4.4. Valoración de amoxicilina por cromatografía líquida de alta resolución, según USP 40⁴⁰

Preparación de la solución amortiguadora: se disolvió fosfato monobásico de potasio en agua para obtener una solución de 6,8 g/L. Luego se ajustó con una solución de hidróxido de potasio al 45 % (p/p) a un pH de $5,0 \pm 0,1$.

Preparación de la fase móvil: constituida por acetonitrilo y solución amortiguadora (1:24).

Preparación del estándar: se utilizó una solución a una concentración de 1,2 mg/mL, llevando a volumen con agua y empleando estándar de referencia (ER) amoxicilina USP.

Preparación de la muestra: se pesó y se retiró el contenido de no menos de 20 cápsulas. Se transfirió una cantidad, equivalente a 200 mg de amoxicilina anhidra, a un matraz volumétrico de 200 mL. Se agregó solución amortiguadora a volumen. Se sometió a ultrasonido, para asegurar la disolución completa.

Sistema cromatográfico

Equipo HPLC:	Detector UV 230 nm
Columna:	4 mm x 25 cm; relleno L1 de 10 μ m
Velocidad de flujo:	1,5 mL/min
Volumen de inyección:	10 μ L
Temperatura:	25 °C

Aptitud del sistema

Factor de asimetría:	$\leq 2,5$
DSR:	$\leq 2,0 \%$

Se calculó el porcentaje de la cantidad declarada de amoxicilina ($C_{16}H_{19}N_3O_5S$)

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times P \times F \times 100$$

Dónde:

- r_U : respuesta del pico de la solución muestra
 r_S : respuesta del pico de la solución estándar
 C_S : concentración de ER Amoxicilina USP en la solución estándar (mg/mL)
 C_U : concentración nominal de amoxicilina en la Solución muestra (mg/mL)
 P : potencia de amoxicilina en ER Amoxicilina USP (μ g/mg)
 F : factor de conversión, 0,001 mg/ μ g

Criterio de Aceptación: 90,0 - 120,0 %

Adicionalmente, según el Anexo 7 del Reporte Técnico 992 de la OMS, recomienda que para continuar con la siguiente etapa del estudio debe cumplir lo siguiente: la diferencia entre el contenido del producto comparador y los productos multifuente *no debe ser mayor al 5 %*.

3.4.5. Disolución de amoxicilina por UV-VIS, según USP 40⁴⁰

Condiciones de disolución

Medio:	agua; 900 mL
Aparato 2:	75 rpm, para cápsulas que contengan 500 mg
Tiempo:	60 minutos.
Temperatura:	37 ± 0,5 °C
Longitud de onda:	UV 272 nm

Solución estándar: se utilizó ER amoxicilina USP para preparar una solución a una concentración de 0,1 mg/mL de amoxicilina base y llevando a volumen con agua.

Solución muestra: una vez transcurrido los 60 minutos, se pasó una porción de la solución en análisis a través de un papel Whatman N°40. Se tomó 5 mL del filtrado y se llevó a volumen con agua en una fiola de 25 mL.

Tolerancias: no menos de 80% (Q) de la cantidad declarada de amoxicilina (C₁₆H₁₉N₃O₅S)

3.4.6. Uniformidad de contenido en las unidades de dosificación de amoxicilina por cromatografía líquida de alta resolución, según USP 40⁴⁰

Se demostró uniformidad de las unidades de dosificación mediante el método de variación de peso (VP). Debido a que las cápsulas contienen 500 mg de amoxicilina (25 mg o más de 25% en peso, por unidad de dosificación).

Preparación de la muestra: se calculó el contenido de fármaco de cada cápsula a partir del peso neto del contenido de la cápsula individual (10 unidades) y del resultado obtenido en la Valoración (*Valoración de amoxicilina, cápsulas por Cromatografía líquida de alta resolución según USP 40*).

Criterio de aceptación: AV ≤ 15

3.5. Segunda etapa: validación de la metodología analítica del perfil de disolución

Se realizó la validación para asegurar que los resultados experimentales sean confiables. Se verificó la especificidad, linealidad, exactitud, precisión y la influencia del sistema de filtración y la estabilidad de las soluciones extraídas de los vasos de disolución según lo recomendado por la USP 40 en el capítulo <1092> *procedimiento de Disolución: Desarrollo y Validación*.

Nota: antes de iniciar la validación de la metodología, se realizó la verificación operacional y de performance del equipo disolutor, para garantizar la confiabilidad de los datos obtenidos. (**Anexo 9.4**)

3.5.1. Especificidad

Se pesó las muestras placebo (cápsulas vacías). Se transfirió a vasos conteniendo medio a 37°C y se agitó durante 1 hora a 150 rpm, para cada uno de los tres medios de disolución. Se realizaron lecturas por triplicado a 272 nm. Se calculó el porcentaje de interferencia, comparando con una solución al 100% (0,55 mg/mL).

$$\% \text{ Interferencia} = 100 \times C_s \times (A_p/A_s) \times (V/L)$$

Dónde:

A_p = absorbancia del placebo

A_s = absorbancia del estándar

C_s = concentración del estándar (mg/mL)

V = volumen de medio (mL)

L = cantidad declarada (mg)

Criterio de aceptación: la interferencia no debe ser mayor al 2%.

3.5.2. Linealidad

Se preparó una curva de calibración analizando 7 soluciones al 10%, 20%, 40%, 60%, 80%, 100%, 120% del estándar a partir de una solución stock estándar ER amoxicilina USP y se procedió a la lectura por triplicado a una longitud de onda de 272 nm.

Se realizó tres curvas para cada uno de los tres medios de disolución. Se calculó la pendiente, el coeficiente de correlación y la suma de cuadrados residuales.

Criterio de aceptación: el coeficiente de correlación no debe ser menor a 0,98. El intercepto en “y” no debe ser estadísticamente diferente de 0, empleando un intervalo de confianza de 95%. El coeficiente de variación promedio del factor de respuesta no debe ser mayor del 2%.

3.5.3. Exactitud

Se preparó soluciones de ER de amoxicilina USP por triplicado al 20%, 60% y al 120%. Se diluyó en cada uno de los medios utilizados y se procedió a la lectura de las muestras a 272 nm.

Criterio de aceptación: el porcentaje promedio de recuperación debe ubicarse entre el 95% y 105%, y la desviación estándar relativa debe ser menor o igual a 2%.

3.5.4. Precisión del método

Se prepararon 6 réplicas de una solución estándar al 100 % del estándar ER amoxicilina USP. Se realizó la lectura a 272 nm, empleando cada uno de los tres medios como diluyente.

Criterio de aceptación: la desviación estándar relativa no debe ser mayor al 2%.

3.5.5. Influencia del filtro

Se analizó una solución de amoxicilina al 100 %, en cada uno de los tres medios de disolución; primeramente, la solución sin filtrar, luego la solución filtrada con filtros de 0,45 µm y 45 µm, y se realizó lecturas por triplicado a 272 nm.

Criterio de aceptación: el rango de recuperación debe estar entre 98 y 102 % del valor promedio de las lecturas.

3.5.6. Estabilidad

Se preparó el estándar ER amoxicilina al 100%, se diluyó en los tres medios de disolución y se almacenó bajo condiciones de refrigeración (2-8°C) por 24 horas. Se procedió a realizar lecturas de las muestras y estándares (272 nm), a las 0; 6 y 24 horas. Se almacenaron las soluciones en condiciones que aseguren su estabilidad.

Criterio de aceptación: el rango de recuperación debe estar entre 98 y 102% del valor promedio.

3.6. Tercera etapa: desarrollo de los perfiles de disolución

Los perfiles de disolución se compararon mediante un análisis modelo independiente basado en el cálculo del factor de similitud (f_2), propuesto por el reporte técnico 992 de la OMS, Anexo 7: *“Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability”*³⁶.

Se realizó la cinética de disolución a 12 cápsulas de cada producto farmacéutico de tres lotes diferentes, en tres medios de pH recomendados por la OMS. Se analizó un lote, tanto del producto farmacéutico de referencia y de cada uno de los tres medicamentos multifuente seleccionados.

Los parámetros a considerarse para el desarrollo del presente perfil en los tres pH diferentes, fueron:

Condiciones de disolución

Medio:	según el pH determinado
Volumen del medio:	900 mL
Aparato:	2 (Paletas)
Velocidad:	75 rpm
Tiempo :	5, 10, 15, 30, 45, 60 y 75 minutos.
Temperatura:	37 ± 0,5 °C
Vol. de toma de muestra:	10 mL con reposición
Nº de muestras:	12 unidades

Blanco: medio de disolución

La determinación analítica del IFA se realizó por espectrofotometría UV-VIS, siendo las condiciones espectrofotométricas empleadas las siguientes:

Detección: UV 272 nm

Celda de cuarzo: 0,5 cm

3.6.1. Medios empleados para el desarrollo de los perfiles de disolución

Se realizó la preparación según lo indicado en la USP 40⁴⁰

(1) Medio a pH 1,2: solución de fluido gástrico simulado pH 1,2

(2) Medio a pH 4,5: solución amortiguadora de acetato pH 4,5

(3) Medio a pH 6,8: solución amortiguadora de fosfato pH 6,8

3.6.2. Preparación del estándar para la curva de calibración

(1). Solución stock (SS) de estándar ER amoxicilina

Se utilizó ER amoxicilina USP para preparar una solución a una concentración de 2,2 mg/mL de amoxicilina base y llevando a volumen con solución amortiguadora pH 5,0; que fue usada en el ensayo de valoración. A partir de esta solución stock se tomó alícuotas para elaborar la curva estándar.

(2). Curva de calibración

Se midió 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5 y 3 mL de la SS de ER amoxicilina para preparar soluciones al: 10, 20, 40, 60, 80, 100 y 120 % respectivamente. Se llevó cada volumen a una fiola de 10 mL aforando con medio de disolución según el pH que corresponda.

Se realizó las lecturas de cada una de las soluciones estándar a 272 nm y se determinó la ecuación de la recta de la siguiente forma:

$$“y = a + b x”, \text{ coeficiente de determinación “}r^2\text{”}$$

Criterio de aceptación: el coeficiente de correlación no debe ser menor a 0,98.

3.6.3. Cálculo de miligramos (mg) y porcentaje (%) de IFA liberado

Para cada tiempo de toma de muestra se realizó la lectura y se interpolaron las respuestas en la curva realizada con el estándar de referencia, de esta manera se determina los miligramos (mg) y % de IFA liberado en relación a la cantidad rotulada del producto (500 mg).

IV. RESULTADOS

4.1. Resultados de la primera etapa: control de calidad de las cápsulas de amoxicilina de 500 mg

4.1.1. Características físicas de amoxicilina 500 mg cápsulas

Tabla 3. Características físicas de cápsulas de amoxicilina 500 mg

Muestras	Descripción
	Metodología: análisis organoléptico
Medicamento innovador	Cápsula de tapa color verde claro y cuerpo de color blanquecino, conteniendo polvo blanquecino.
Medicamento multifuente "A"	Cápsula de tapa color rojo y cuerpo de color amarillo, conteniendo polvo blanquecino.
Medicamento multifuente "B"	Cápsula de tapa color verde y cuerpo de color blanquecino, conteniendo polvo blanquecino.
Medicamento multifuente "C"	Cápsula de tapa color guinda y cuerpo de color amarillo, conteniendo polvo blanquecino.

Se realizó la descripción de caracteres físicos de cada uno de los medicamentos mediante el análisis organoléptico, donde por medio de una inspección visual se describió la forma, color del cuerpo y tapa de la cápsula; descripción del contenido (color y aspecto).

4.1.2. Peso promedio. *Appendix XIIC. Consistency of Formulated Preparations 1. "Uniformity of weight (mass)"* según BP 2017

Tabla 4. Peso promedio del medicamento innovador y multifuente "A", "B" y "C".

Muestras	Peso promedio
	Peso Neto (mg)
Medicamento innovador	594,47
Medicamento multifuente "A"	597,51
Medicamento multifuente "B"	602,30
Medicamento multifuente "C"	595,15

4.1.3. Identificación y valoración de amoxicilina por cromatografía líquida de alta resolución, según USP 40

Tabla 5. Resumen de identificación y valoración de amoxicilina 500 mg cápsulas

Muestra	Valoración de amoxicilina		Identificación de amoxicilina
	mg/cap.	%	
Medicamento innovador	534,15	106,8	Cumple
Medicamento multifuente "A"	513,86	102,8	Cumple
Medicamento multifuente "B"	522,19	104,4	Cumple
Medicamento multifuente "C"	527,66	105,5	Cumple
Especificación	90,0 - 120,0 %		El tiempo de retención del pico principal de la <i>Solución muestra</i> corresponde al de la <i>Solución estándar</i> .

De acuerdo a los resultados observados en la **tabla 5**, cada uno de los medicamentos analizados cumplen con el ensayo de identificación y contenido debido a que cumplen con la especificación según USP 40.

Tabla 6. Comparación de los contenidos obtenidos en la valoración.

Ensayos	Especificación	Resultados			
		Medicamento innovador	Medicamento multifuente "A"	Medicamento multifuente "B"	Medicamento multifuente "C"
Valoración (%)	90,0 - 120,0	106,8	102,8	104,4	105,5
Comparación de los contenidos (%)	La diferencia entre los porcentajes obtenidos no debe ser mayor a 5%	----	4,0	2,4	1,3

De acuerdo a los resultados mostrados en la **tabla 6**, se puede observar que la diferencia entre los porcentajes obtenidos en los productos multifuente con respecto al medicamento innovador, para todos es menor que el 5 %. De esta manera se cumple el criterio de aceptación del Anexo 7 del Reporte Técnico 992 de la OMS.

Por los resultados presentados en la **tabla 5 y 6**, se puede verificar que todas las muestras son aptas para la comparación mediante perfiles de disolución.

4.1.4. Disolución de amoxicilina por UV-VIS, según USP 40

Tabla 7. Resultados de disolución (%) de amoxicilina 500 mg cápsulas

Muestra	Porcentajes de disolución						
	1	2	3	4	5	6	Promedio
Medicamento innovador	103	103	106	106	101	104	104
Medicamento multifuente “A”	104	104	105	105	106	106	105
Medicamento multifuente “B”	104	104	102	102	102	102	103
Medicamento multifuente “C”	102	104	103	104	104	105	104

En la **tabla 7** se muestra los resultados de la disolución, la especificación menciona que el porcentaje disuelto de ninguna unidad es menor del 80 % (Q) más el 5 %, es decir menor al 85 %, de la cantidad declarada de amoxicilina disuelta en 60 minutos, de acuerdo a lo observado en la tabla adjunta cada una de las unidades analizadas cumplen con la especificación según USP 40.

4.1.5. Uniformidad de contenido en las unidades de dosificación de amoxicilina por cromatografía líquida de alta resolución, según USP 40

Tabla 8. Uniformidad de contenido en las unidades de dosificación del medicamento innovador y multifuente “A”, “B” y “C”.

Muestras	Promedio (mg)	AV (%)
	10 unidades analizadas	
Medicamento innovador	108,00	9,8252
Medicamento multifuente “A”	104,50	5,8415
Medicamento multifuente “B”	105,00	8,4737
Medicamento multifuente “C”	105,00	7,5820

Según la **tabla 8**, el medicamento innovador presenta un AV = 9,8252 %, mientras el medicamento multifuente “A” presenta un AV = 5,8415; el medicamento multifuente “B” presenta un AV = 8,4737; el medicamento multifuente “C” presenta un AV = 7,5820; cumpliendo de esta manera la especificación para uniformidad de unidades de dosificación según USP 40.

4.2. Resultados de la segunda etapa: validación de la metodología analítica del perfil de disolución

Tabla 9. Resultados de la validación del método analítico de perfiles de disolución

Parámetros de validación desarrollados		Resultados			Conclusión
Parámetro	Especificación	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8	
Linealidad					
Linealidad del sistema (<i>Estándar 1</i>)					
Coeficiente de correlación (r ²)	Mayor a 0,98	0,9995	0,9999	0,9998	Cumple
Coeficiente de variación de los factores de respuesta	No mayor a 2 %	1,5260	0,8800	1,4170	Cumple
Valor t experimental para una probabilidad del 95% (p=0.05) y (n-2) grados de libertad	Si , se acepta la Hipótesis nula (), entonces "a" es estadísticamente igual a cero.	0,052	1,792	-1,223	Cumple
Linealidad del sistema (<i>Estándar 2</i>)					
Coeficiente de correlación (r ²)	Mayor a 0,98	0,9997	0,9989	0,9998	Cumple
Coeficiente de variación de los factores de respuesta	No mayor a 2 %	1,2980	1,3800	1,9020	Cumple
Valor t experimental para una probabilidad del 95% (p=0.05) y (n-2) grados de libertad	Si , se acepta la Hipótesis nula (), entonces "a" es estadísticamente igual a cero.	-1,409	-0,290	-2,192	Cumple

Linealidad del sistema (Estándar 3)					
Coeficiente de correlación (r^2)	Mayor a 0,98	0,9997	0,9996	0,9998	Cumple
Coeficiente de variación de los factores de respuesta	No mayor a 2 %	0,8670	1,1500	1,1150	Cumple
Valor t experimental para una probabilidad del 95% ($p=0.05$) y ($n-2$) grados de libertad	Si , se acepta la Hipótesis nula (), entonces "a" es estadísticamente igual a cero.	-0,992	-0,777	1,246	Cumple
Especificidad					
El porcentaje de interferencia	No mayor a 2 %	0,50	0,32	0,17	Cumple
Exactitud					
El porcentaje de recuperación promedio	95 - 105 %	99,84	100,10	104,30	Cumple
Desviación estándar relativa	Menor o igual a 2 %	0,6233	0,1371	0,9885	Cumple
Precisión					
Desviación estándar relativa	Menor o igual a 2 %	0,0001	0,0020	0,0011	Cumple
Influencia Del Filtro					
El porcentaje de recuperación promedio	98 – 102 %	101,23	98,48	99,78	Cumple

ESTABILIDAD					
El porcentaje de recuperación promedio a las 6 h (Estándar)	98 – 102 %	100,23	99,81	99,08	Cumple
El porcentaje de recuperación promedio a las 6 h (Muestra)	98 – 102 %	99,08	99,65	100,62	Cumple
El porcentaje de recuperación promedio a las 24 h (Estándar)	98 – 102 %	142,16	96,43	100,94	No cumple
El porcentaje de recuperación promedio a las 24 h (Muestra)	98 – 102 %	128,45	90,36	100,20	No cumple

De la **tabla 9**, se puede observar los resultados obtenidos en la evaluación de los parámetros de validación del método analítico de perfiles de disolución de amoxicilina 500 mg cápsulas. Con respecto a la evaluación del parámetro de estabilidad, cumplió la evaluación dentro de las 6 horas, mas no dentro de las 24 horas, por ello estos datos se tomaron en consideración durante el desarrollo del perfil de disolución, por lo que se decidió realizar la lectura de las muestras dentro de las 6 horas. En vista del cumplimiento de los criterios de aceptación establecidos, se considera como validado el método.

4.3. Resultados de la tercera etapa: desarrollo y comparación de los perfiles de disolución

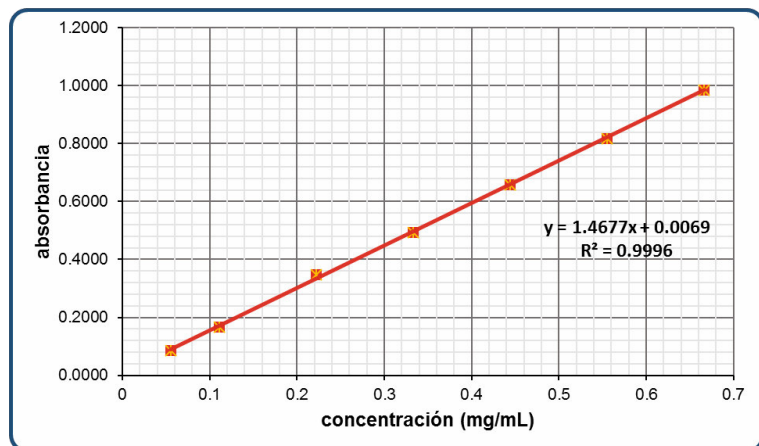


Figura 2. Curva de calibración para el perfil de disolución en medio pH: 1,2.

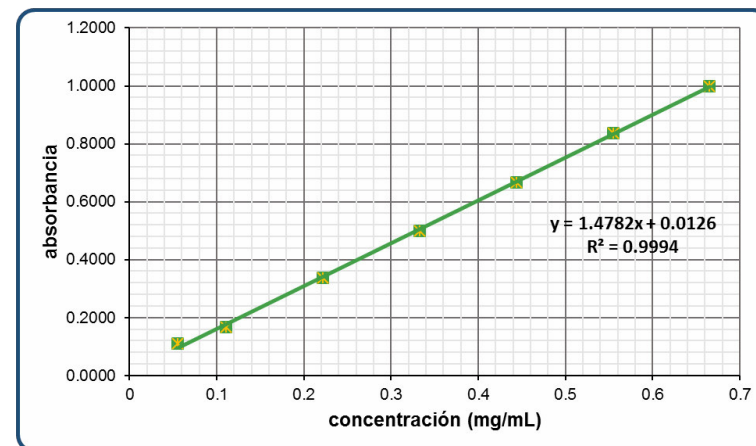


Figura 3. Curva de calibración para el perfil de disolución en medio pH: 4,5.

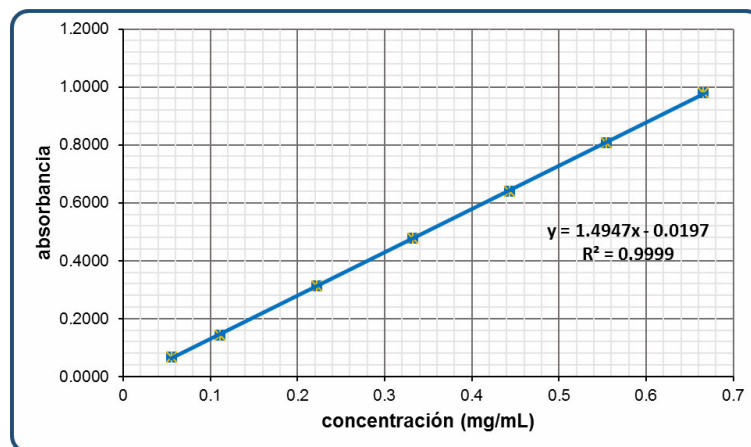


Figura 4. Curva de calibración para el perfil de disolución en medio pH: 6,8.

Tabla 10. Perfiles de disolución del medicamento innovador (pH: 1,2)

Medicamento innovador Lote: 020ES088														
Tiempo de muestreo	Disolución 1 (%)						Disolución 2 (%)						Resultados	
(min)	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	Promedio (%)	CV (%)
5	74,465	78,389	82,362	78,315	74,244	77,923	74,317	70,749	78,193	82,178	78,659	78,720	77,38	4,37
10	103,730	103,847	104,541	103,834	103,838	105,620	104,170	104,265	104,802	104,343	104,010	105,838	104,40	0,67
15	107,498	104,575	104,834	105,763	105,375	105,999	110,420	105,317	105,331	106,289	105,965	106,477	106,15	1,46
30	108,511	105,015	105,719	106,891	106,168	106,750	110,766	105,435	106,111	107,349	106,715	107,036	106,87	1,44
45	109,179	105,644	106,257	107,418	106,982	107,422	109,472	106,193	107,279	108,077	107,596	108,116	107,47	1,07
60	109,633	106,427	106,801	107,988	107,609	107,979	110,248	107,007	107,234	108,751	108,265	111,280	108,27	1,36
75	110,201	106,630	107,325	108,550	107,972	108,824	110,638	107,413	107,629	109,076	108,610	109,255	108,51	1,10

Tabla 11. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “A” (pH: 1,2)

Medicamento multifuente “A” Lote: 161130														
Tiempo de muestreo	Disolución 1 (%)						Disolución 2 (%)						Resultados	
(min)	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	Promedio (%)	CV (%)
5	63,501	76,181	72,429	66,126	67,242	64,544	65,746	83,870	80,339	63,256	71,938	72,760	70,66	9,61
10	97,286	103,222	99,604	100,475	96,465	102,523	99,763	100,413	99,604	97,164	100,119	100,769	99,78	2,04
15	98,733	103,320	99,310	101,002	96,268	102,474	99,101	100,303	99,494	97,482	100,708	99,960	99,85	1,95
30	96,759	102,633	98,341	100,560	95,913	102,032	98,562	99,579	98,684	96,330	99,628	99,825	99,07	2,12
45	95,618	101,909	97,691	99,886	95,594	101,394	97,446	99,175	97,899	95,680	99,310	98,819	98,37	2,16
60	95,202	100,806	97,115	99,199	94,797	100,340	96,661	98,353	97,544	95,042	98,145	98,427	97,64	2,03
75	94,846	100,045	96,244	98,292	94,110	102,228	96,232	97,360	96,501	94,294	97,372	97,715	97,10	2,42

Tabla 12. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “B” (pH: 1,2)

Medicamento multifuente “B” Lote: 153132062														
Tiempo de muestreo	Disolución 1 (%)						Disolución 2 (%)						Resultados	
(min)	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	Promedio (%)	CV (%)
5	57,063	69,964	64,887	70,638	65,022	56,119	55,849	63,955	69,927	66,788	71,485	65,059	64,73	8,74
10	98,120	98,280	96,207	100,438	95,950	97,066	103,651	99,641	100,610	99,604	95,974	99,494	98,75	2,32
15	100,487	100,291	98,255	101,419	98,365	99,199	105,073	100,744	101,431	100,426	99,089	101,799	100,55	1,84
30	99,825	99,714	98,157	100,965	98,071	99,212	104,828	100,462	101,223	100,168	99,494	102,081	100,35	1,83
45	99,113	99,408	97,936	100,438	99,334	98,795	104,166	99,935	100,610	99,874	99,162	101,775	100,05	1,62
60	99,089	98,500	97,200	99,898	96,918	97,887	103,589	99,395	99,960	99,383	98,525	101,125	99,29	1,82
75	98,329	97,372	96,146	99,212	96,158	97,519	102,780	98,451	99,162	101,627	97,998	100,965	98,81	2,10

Tabla 13. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “C” (pH: 1,2)

Medicamento multifuente “C” Lote: BC7026														
Tiempo de muestreo	Disolución 1 (%)						Disolución 2 (%)						Resultados	
(min)	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	Promedio (%)	CV (%)
5	59,945	74,195	65,292	60,203	74,256	59,835	79,824	77,800	67,193	71,080	84,569	83,490	71,47	12,61
10	98,880	103,111	103,013	100,769	102,510	103,479	101,958	102,412	102,633	100,855	100,855	103,430	101,99	1,36
15	101,775	102,719	102,952	101,382	103,234	102,670	102,020	101,787	102,572	100,560	101,149	103,001	102,15	0,82
30	101,676	102,474	102,474	101,051	102,657	102,449	102,191	101,799	102,302	100,303	100,953	102,805	101,93	0,77
45	100,953	101,738	101,787	102,253	100,438	101,296	101,137	101,309	101,284	99,653	100,278	102,204	101,19	0,77
60	101,235	100,524	101,088	99,812	102,069	100,892	100,499	100,879	100,953	99,077	99,628	101,701	100,70	0,85
75	99,886	100,377	100,560	99,101	101,259	100,315	100,205	100,033	100,843	98,549	100,977	101,296	100,28	0,82

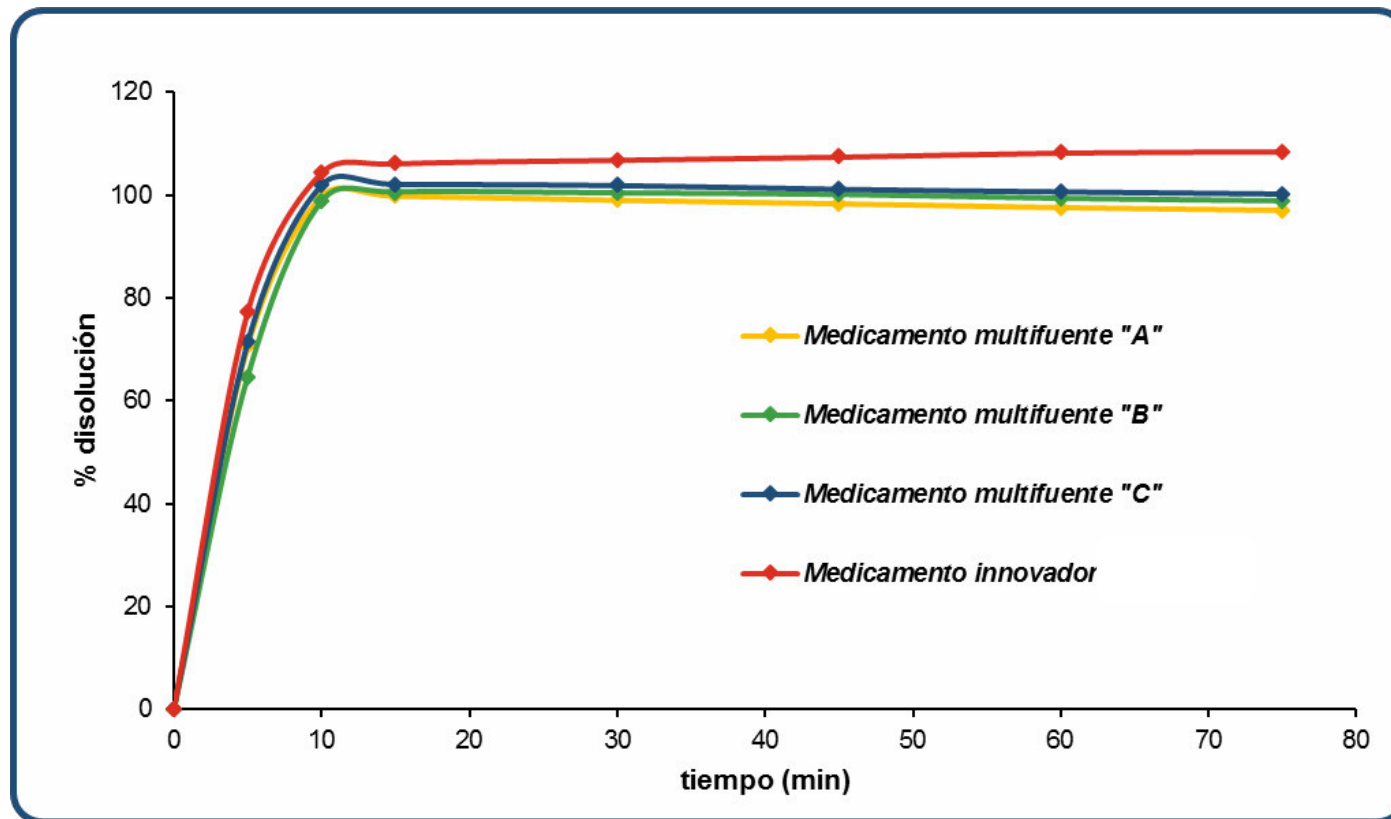


Figura 5. Curvas de los perfiles de disolución de los medicamentos "A", "B", "C" e innovador a pH 1,2

Se puede apreciar en la **figura 5**, que tanto el medicamento innovador como los medicamentos "A", "B" y "C", presentan una cinética de disolución muy rápida. Debido a ello se consideran similares sin necesidad de realizar el cálculo del factor de similitud.

Tabla 14. Perfiles de disolución del medicamento innovador (pH: 4,5)

Medicamento innovador Lote: 020ES088														
Tiempo de muestreo	Disolución 1 (%)						Disolución 2 (%)						Resultados	
(min)	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	Promedio (%)	CV (%)
5	56,666	63,595	55,327	60,161	55,668	60,112	48,496	44,161	46,267	39,960	44,283	46,073	51,73	14,96
10	81,953	87,242	80,148	84,853	85,437	86,996	75,555	77,735	80,803	73,889	76,446	80,934	81,00	5,56
15	89,371	94,170	87,461	93,216	92,699	92,923	85,009	75,841	87,759	84,532	85,095	87,794	87,99	5,85
30	96,435	99,191	94,383	102,855	100,165	99,539	90,614	93,266	87,172	93,774	94,391	96,852	95,72	4,58
45	99,074	102,212	97,754	106,051	102,869	101,455	96,418	96,287	89,697	100,039	100,260	101,311	99,45	4,16
60	100,403	103,634	98,741	106,068	103,727	102,334	98,439	98,247	90,791	101,736	99,682	103,287	100,59	3,92
75	100,993	104,476	99,727	106,437	103,902	102,371	100,641	99,486	91,959	100,822	103,408	104,251	101,54	3,64

Tabla 15. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “A” (pH: 4,5)

Medicamento multifuente “A” Lote: 161130														
Tiempo de muestreo	Disolución 1 (%)						Disolución 2 (%)						Resultados	
(min)	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	Promedio (%)	CV (%)
5	38,840	23,838	27,978	38,803	28,003	30,779	36,952	36,064	30,475	43,698	43,954	36,417	34,65	18,49
10	88,337	88,995	83,308	79,034	85,049	83,868	81,798	83,552	83,856	90,151	90,919	91,284	85,85	4,62
15	94,937	95,777	92,769	90,383	91,515	93,597	94,206	93,488	94,730	97,640	95,911	93,488	94,04	2,10
30	97,932	97,445	97,689	96,483	96,422	99,259	99,564	97,141	97,311	99,734	98,164	98,005	97,93	1,13
45	98,176	96,739	97,506	96,167	95,972	96,897	99,211	97,202	97,141	99,186	97,750	98,407	97,53	1,09
60	96,361	95,789	96,690	95,412	95,022	96,240	98,480	98,492	96,605	98,553	96,447	97,628	96,81	1,25
75	95,363	94,876	95,363	94,182	94,474	95,119	97,628	97,250	95,789	95,606	95,606	96,739	95,67	1,10

Tabla 16. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “B” (pH: 4,5)

Medicamento multifuente “B” Lote: 153132062														
Tiempo de muestreo	Disolución 1 (%)						Disolución 2 (%)						Resultados	
(min)	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	Promedio (%)	CV (%)
5	37,598	29,294	36,149	38,986	32,752	36,003	35,029	34,712	29,513	35,065	41,762	37,391	35,35	10,19
10	70,097	63,217	66,444	64,715	61,756	66,359	61,707	59,613	61,926	68,222	59,869	66,639	64,21	5,25
15	78,852	70,633	74,870	75,661	71,753	75,235	71,668	72,118	74,468	77,025	73,068	79,400	74,56	3,83
30	88,715	82,565	85,330	91,503	83,698	80,264	86,072	85,439	89,640	89,396	84,709	91,272	86,55	4,11
45	91,844	85,975	86,425	88,763	88,520	89,007	92,928	89,153	95,704	94,340	89,871	95,667	90,68	3,71
60	94,218	88,301	90,468	87,923	92,891	89,737	94,462	91,600	96,520	96,751	92,124	96,678	92,64	3,41
75	95,351	88,605	90,979	92,952	89,896	89,591	95,217	93,049	97,409	93,256	93,110	97,250	93,06	3,12

Tabla 17. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “C” (pH: 4,5)

Medicamento multifuente “C” Lote: BC7026														
Tiempo de muestreo	Disolución 1 (%)						Disolución 2 (%)						Resultados	
(min)	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	Promedio (%)	CV (%)
5	43,954	46,328	46,255	43,723	44,648	44,149	35,199	36,465	42,018	45,671	36,599	41,957	42,25	9,42
10	73,153	71,692	74,833	71,741	77,415	73,981	71,826	72,812	84,794	81,116	64,849	69,975	74,02	7,02
15	73,433	82,505	79,253	76,587	83,260	80,471	80,873	80,447	88,471	88,045	79,960	77,731	80,92	5,33
30	87,241	90,614	86,669	85,378	91,795	91,856	88,106	89,689	93,658	95,509	90,395	87,363	89,86	3,38
45	91,308	92,940	92,928	87,874	93,658	94,401	92,477	92,648	95,180	98,504	93,792	91,698	93,12	2,69
60	94,596	95,083	91,673	92,514	97,189	95,984	94,170	92,343	95,119	99,393	95,521	93,561	94,76	2,29
75	94,754	96,398	93,001	92,660	97,457	96,142	94,632	92,782	94,498	99,077	95,302	94,157	95,07	2,04

Tabla 18. Factor de similitud del producto multifuente “B” (pH: 4,5)

n	Tiempo (min)	Referencia	Muestra	dif	(dif) ²	Similitud
		Promedio R _t	Promedio T _t	R _t – T _t	(R _t – T _t) ²	(f ₂)
1	5	51,73	35,35	16,38	268,1837	42,23
2	10	81,00	64,21	16,79	281,7598	
3	15	87,99	74,56	13,43	180,2758	
4	30	95,72	86,55	9,17	84,0779	
Sumatoria					814,2971	

Tabla 19. Factor de similitud del producto multifuente “C” (pH: 4,5)

n	Tiempo (min)	Referencia	Muestra	dif	(dif) ²	Similitud
		Promedio R _t	Promedio T _t	R _t – T _t	(R _t – T _t) ²	F ₂
1	5	51,73	42,25	9,48	89,9354	56,15
2	10	81,00	74,02	6,98	48,7715	
3	15	87,99	80,92	7,07	49,9787	
4	30	95,72	89,86	5,86	34,3805	
Sumatoria					223,0661	

Se observa en las **tablas 18 y 19** el cálculo del factor de similitud (**f₂**). Para efectuar el cálculo del **f₂** se consideró los puntos de muestreo, desde el primer punto hasta un punto de muestreo adicional, una vez obtenido el 85% disuelto para el medicamento innovador, en este caso hasta el minuto 30 (cuarto punto de muestreo).

Se puede observar que el factor de similitud se encuentra dentro de las especificaciones.

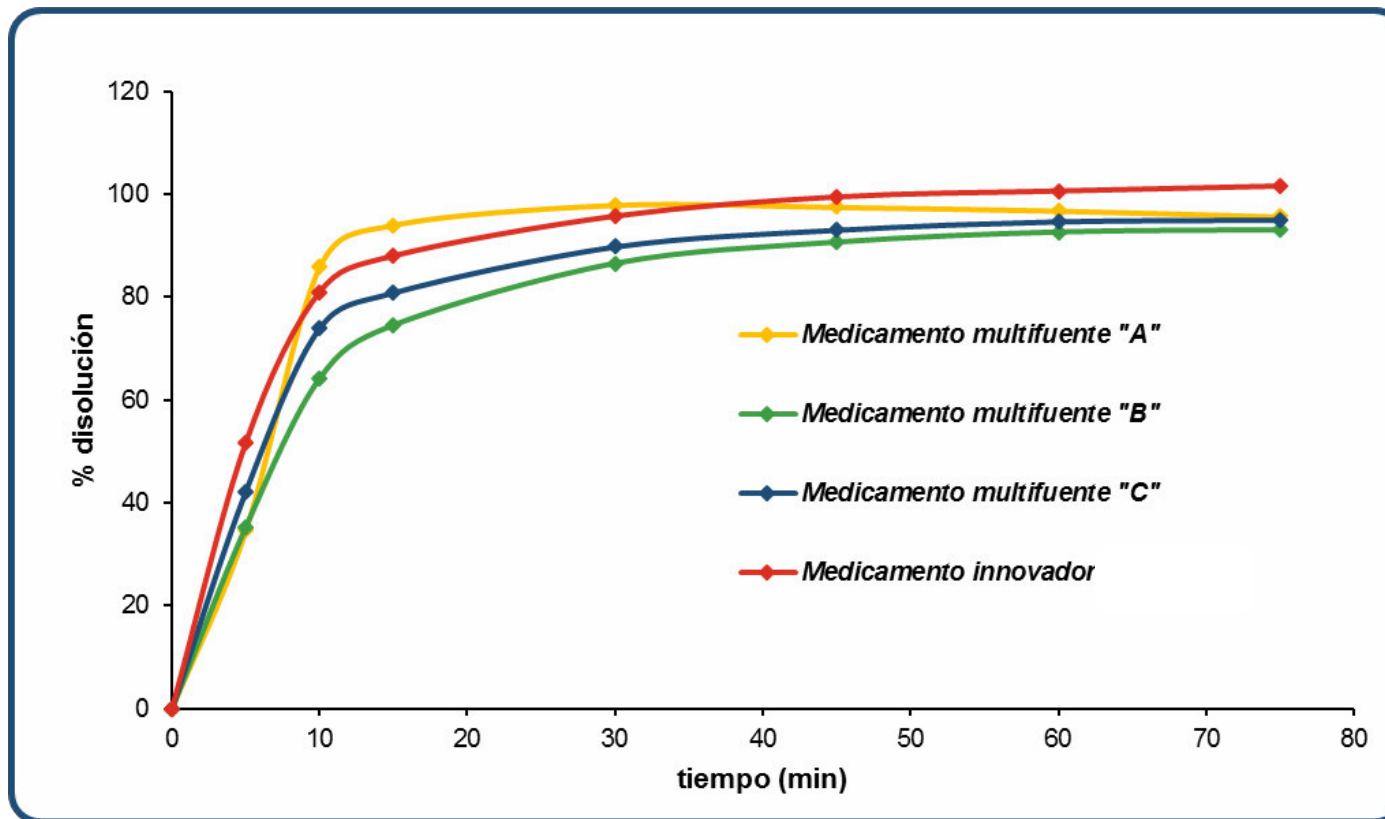


Figura 6. Curvas de los perfiles de disolución de los medicamentos "A", "B", "C" e innovador a pH 4,5

Se puede apreciar en la **figura 6**, que el medicamento innovador y el "C", libera más del 85% de IFA en 15 minutos. Mientras que los medicamentos "A", "B", lo realizan, a los 30 minutos. Debido a ello es necesario el cálculo del factor de similitud.

Tabla 20. Perfiles de disolución del medicamento innovador (pH: 6,8)

Medicamento innovador Lote: 020ES088														
Tiempo de muestreo	Disolución 1 (%)						Disolución 2 (%)						Resultados	
(min)	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	Promedio (%)	CV (%)
5	49,447	56,070	46,352	52,265	61,742	46,978	53,084	58,021	60,008	56,853	62,850	65,186	55,74	11,14
10	88,905	97,432	90,701	96,727	92,281	95,970	94,340	98,465	98,861	99,103	96,400	94,776	95,33	3,43
15	95,522	101,627	97,303	105,539	97,562	102,980	100,680	103,695	105,118	105,712	100,955	100,168	101,41	3,33
30	103,455	107,132	103,653	112,124	105,033	108,996	105,490	107,730	110,060	110,035	106,874	104,886	107,12	2,57
45	105,852	108,930	106,703	113,580	107,229	110,032	108,498	108,787	110,877	110,286	108,367	104,900	108,67	2,18
60	110,901	109,277	107,523	113,918	108,353	110,116	108,661	109,023	110,992	110,467	108,732	104,696	109,39	2,04
75	106,492	108,002	109,386	113,825	108,345	110,127	108,560	108,648	110,613	111,118	105,222	108,488	109,07	2,04

Tabla 21. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “A” (pH: 6,8)

Medicamento multifuente “A” Lote: 161130														
Tiempo de muestreo	Disolución 1 (%)						Disolución 2 (%)						Resultados	
(min)	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	Promedio (%)	CV (%)
5	31,275	31,167	29,372	42,077	30,143	38,753	38,693	34,936	39,331	35,634	39,367	35,538	35,52	11,91
10	92,931	96,954	95,280	94,401	102,517	101,433	97,736	101,975	101,229	99,254	96,677	95,557	98,00	3,30
15	97,483	100,807	99,145	99,133	103,481	104,215	104,504	104,275	102,601	102,011	99,290	97,724	101,22	2,59
30	97,772	102,409	99,832	100,169	103,854	103,637	102,385	104,227	104,540	102,650	99,820	99,507	101,73	2,18
45	96,797	102,349	99,242	99,759	103,553	102,252	101,903	103,336	103,938	103,830	98,266	98,495	101,14	2,47
60	95,918	101,301	97,833	98,435	102,915	101,277	101,891	103,481	104,095	103,625	98,459	98,567	100,65	2,69
75	94,931	100,085	96,930	97,568	101,939	100,145	100,699	102,421	102,987	98,098	97,399	97,664	99,24	2,52

Tabla 22. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “B” (pH: 6,8)

Medicamento multifuente “B” Lote: 153132062														
Tiempo de muestreo	Disolución 1 (%)						Disolución 2 (%)						Resultados	
(min)	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	Promedio (%)	CV (%)
5	49,868	51,964	47,062	42,245	55,444	45,473	47,074	49,772	56,793	54,444	40,186	49,832	49,18	10,36
10	74,073	76,120	76,409	85,622	88,115	77,963	74,952	79,263	84,418	82,286	75,687	84,249	79,93	5,99
15	84,345	83,828	87,332	92,221	95,581	88,367	81,889	87,669	90,848	90,234	84,056	92,751	88,26	4,76
30	94,136	97,953	98,435	103,782	103,444	99,675	96,592	98,122	99,615	99,844	95,376	97,110	98,67	2,92
45	99,350	101,469	100,205	105,239	104,793	101,217	102,397	100,518	101,036	100,687	99,808	104,745	101,79	2,01
60	101,843	102,553	100,157	104,613	104,167	101,650	103,541	101,072	100,771	100,133	100,241	104,504	102,10	1,69
75	102,734	102,276	99,567	102,999	102,674	100,783	103,167	101,108	100,048	99,326	99,735	104,022	101,54	1,61

Tabla 23. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “C” (pH: 6,8)

Medicamento multifuente “C” Lote: BC7026														
Tiempo de muestreo	Disolución 1 (%)						Disolución 2 (%)						Resultados	
(min)	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	Promedio (%)	CV (%)
5	40,752	36,851	41,270	37,127	40,873	36,935	43,028	40,921	46,713	41,920	46,641	43,486	41,38	8,08
10	84,490	93,461	90,728	88,042	93,546	90,836	86,959	84,767	90,499	88,139	88,416	88,115	89,00	3,29
15	93,365	94,979	99,735	95,786	93,329	96,616	92,919	92,064	94,256	90,764	93,786	93,196	94,23	2,48
30	96,881	104,287	109,189	104,384	105,239	104,649	100,928	99,892	101,289	102,457	101,205	101,241	102,64	3,07
45	99,398	107,202	110,248	106,202	106,383	106,009	103,444	105,407	103,372	106,094	105,070	103,565	105,20	2,50
60	100,711	105,961	109,502	105,395	105,431	105,564	102,782	103,926	103,336	104,396	106,612	103,179	104,73	2,13
75	99,555	104,576	108,177	104,432	104,263	104,540	102,228	103,167	102,349	103,565	106,154	102,866	103,82	2,06

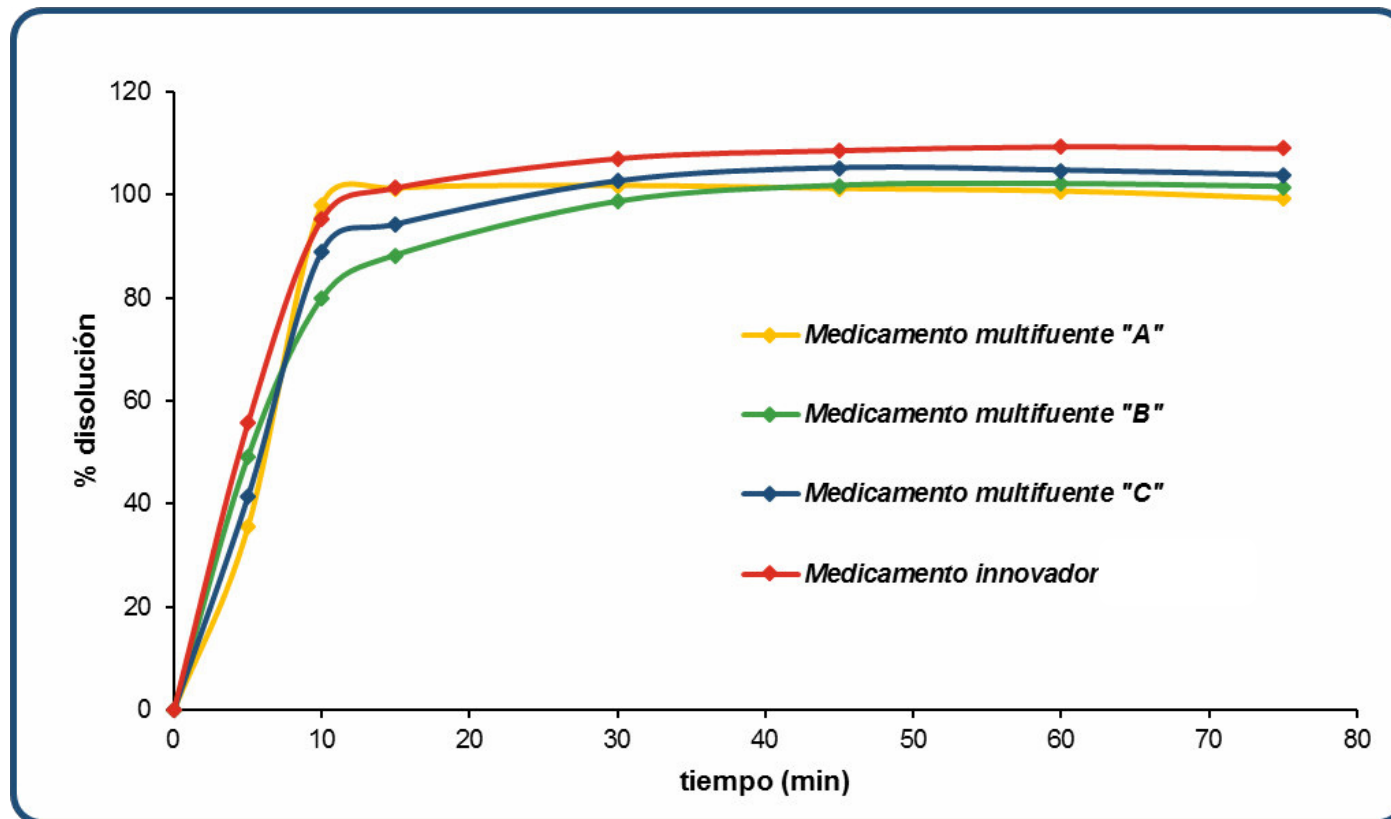


Figura 7. Curvas de los perfiles de disolución de los medicamentos "A", "B", "C" e innovador a pH 6,8

Se puede apreciar en la **figura 7**, que tanto el medicamento innovador como los medicamentos "A", "B" y "C", liberan más del 85% de IFA en 15 minutos. Debido a ello se consideran similares sin necesidad de realizar el cálculo del factor de similitud.

Tabla 24. Valores obtenidos en los perfiles de disolución para el factor de similitud (f_2) de amoxicilina 500 mg cápsulas.

Producto multifuente	Factor de similitud (f_2)			Conclusión
	pH: 1,2	pH: 4,5	pH: 6,8	
A	(*)	(*)	(*)	Cumple
B	(*)	42,23	(*)	No cumple
C	(*)	56,15	(*)	Cumple

(*) **Nota:** los perfiles de disolución presentan una cinética de disolución muy rápida, se consideran similares sin necesidad de realizar el cálculo del factor de similitud.

Se realizó la comparación de los tres medicamentos multifuente con el medicamento innovador a pH 1,2; 4,5; 6,8; obteniéndose valores f_2 mayores a 50 para los medicamentos multifuente “A” y “C”, comprobándose así la posibilidad de establecer equivalencia *in vitro* y como consecuencia la posibilidad de intercambiabilidad. Mientras que para el medicamento multifuente “B”, se obtuvo valores menores a 50, debido a ello no se puede establecer equivalencia.

V. DISCUSION

La presente investigación se orientó a evaluar la intercambiabilidad de tres medicamentos multifuente de amoxicilina 500 mg cápsulas con el medicamento innovador Amoxil[®], comercializadas en la ciudad de Lima, mediante la comparación de perfiles de disolución a pH 1,2, 4,5 y 6,8.

En la primera etapa del estudio, se realizó el control de calidad de todos los medicamentos analizados en este estudio, donde se realizó ensayos de caracteres físicos, peso promedio, identificación del IFA, valoración, disolución y uniformidad de dosificación por variación de peso.

En las tablas 5 a 8, se detallan los resultados de los ensayos de identificación y valoración, disolución y uniformidad de unidades de dosificación para cada uno de los medicamentos analizados, observándose que cumplen con las especificaciones de la USP 40. Adicionalmente en la tabla 6 se puede observar que la diferencia entre los porcentajes obtenidos en los productos multifuente con respecto al medicamento innovador, es menor a 5 %, cumpliendo de esta manera el criterio de aceptación del Anexo 7 del Reporte Técnico 992 de la OMS. Con los resultados anteriores se puede verificar que todas las muestras son aptas para la comparación mediante perfiles de disolución.

En la segunda etapa, se realizó la validación de la metodología analítica empleada en el desarrollo de los perfiles de disolución, con la finalidad de garantizar la confiabilidad de los resultados obtenidos.

En la tabla 9, se puede observar los resultados obtenidos en la evaluación de los parámetros de validación del método analítico de perfiles de disolución de amoxicilina 500 mg cápsulas. Con respecto a la evaluación del parámetro de estabilidad, cumplió la evaluación dentro de las 6 horas, mas no dentro de las 24 horas. Estos resultados corresponden a los obtenidos por Thambavita D, *et al*⁴¹, donde se evaluó la estabilidad de amoxicilina en 24 horas. Por ello se tomó la precaución de realizar la lectura de las muestras del perfil de disolución dentro de las 6 horas. En vista del cumplimiento de los criterios de aceptación establecidos, se consideró validada la metodología analítica.

En la tercera etapa, se realizó el análisis y comparación de los perfiles de disolución de los medicamentos multifuente e innovador a pH 1,2; 4,5 y 6,8; bajo las mismas condiciones.

Se observa en las tablas 10 a 17 y 20 a 23, el porcentaje de disolución obtenido correspondiente para cada uno de los siete tiempos de muestreo, tanto del medicamento innovador y como los multifuente. Se puede apreciar que el medicamento innovador, en los tres medios, presenta una cinética de disolución muy rápida, debido a la liberación de más del 85 % de IFA en menos de 15 minutos (tercer punto de muestreo). Esto también se puede apreciar para todos los medicamentos multifuente en los tres medios, a excepción de los medicamentos “B” y “C” en el medio a pH 4,5. Debido a este tipo de cinética, los perfiles se consideran similares, exceptuándolos del cálculo del factor de similitud según las recomendaciones del Anexo 7 de la OMS.

Este tipo de cinética también se pudo evidenciar en los resultados obtenidos para el innovador empleado por Löbenberg R, *et al.*⁴², donde se evaluó intercambiabilidad de 12 medicamentos de amoxicilina tabletas de 500 mg provenientes de Estados Unidos, Argentina, Perú y Chile, mediante la comparación de perfiles de disolución a pH 1,2; 4,5 y 6,8.

Además, se puede observar en las tablas, que el coeficiente de variación (CV), cumple con las recomendaciones del anexo 7 de la OMS, donde el coeficiente de variación en los primeros puntos de muestreo no debe ser superior a 20% (de los 5 minutos a los 10 minutos) y en el resto de los puntos de muestreo no debe superar el 10%.

Los medicamentos multifuente “B” y “C” en el medio a pH 4,5; presentan una cinética de disolución rápida, debido a la liberación de más del 85 % de IFA en menos de 30 minutos (cuarto punto de muestreo), tal como se puede apreciar en la tabla 16 y 17. Esta cinética difiere del innovador; debido a lo cual fue necesario realizar el cálculo del factor de similitud para estos dos medicamentos.

En la tabla 18 y 19, se presenta el cálculo del factor de similitud para los medicamentos multifuente “B” y “C” en el medio a pH 4,5, teniendo presente las

recomendaciones de la OMS, para lo cual se consideró los puntos de muestreo, desde el primer punto hasta un punto de muestreo adicional, una vez obtenido el 85% disuelto para el medicamento innovador, en este caso hasta el minuto 30 (cuarto punto de muestreo).

En la tabla 24, se puede apreciar los valores obtenidos del factor de similitud, de encontrándose que los medicamentos multifuente “A” y “C”, presentan f_2 dentro del intervalo de 50 a 100, por lo cual se puede afirmar su equivalencia terapéutica *in vitro* entre estos medicamentos multifuente y el innovador; de esta manera establecer la posibilidad de la intercambiabilidad en la práctica clínica. Mientras que para el medicamento multifuente “B”, sucede lo contrario, y no podría darse esta posibilidad de establecer la intercambiabilidad.

Un estudio realizado por Löbenberg R, *et al.*⁴², analizaron 12 medicamentos multifuente de amoxicilina 500 mg tabletas en cuatro países de América y encontró que solo tres productos eran equivalentes *in vitro* al medicamento innovador. Otro estudio realizado en el 2013 por Kassaye L, *et al.*⁴³, encontraron que 62,5% de los medicamentos genéricos de amoxicilina 500 mg cápsulas, en el mercado de Etiopía se consideraron no intercambiables con el medicamento innovador después de la evaluación de equivalencia *in vitro*. Esto indica que este problema no se limita solo a nuestro país.

Es por ello que la entidad reguladora no solo debe promover medicamentos multifuente para asegurar la accesibilidad, tampoco no solo basta con controlar la calidad del medicamento, también debe asegurar que los medicamentos multifuente demuestren eficacia igual que el innovador; con esto estaremos asegurando que el principio activo declarado en el envase inmediato pueda alcanzar concentraciones plasmáticas esperadas de principio activo para poder ejercer acción farmacológica y se contribuya a la recuperación de la salud del paciente.

VI. CONCLUSIONES

- Se estableció la posibilidad de intercambiabilidad de los medicamentos multifuente “A” y “C” de amoxicilina 500 mg cápsulas, comercializadas en la ciudad de Lima frente al medicamento innovador.
- Se realizó el control de calidad del innovador y los tres medicamentos multifuente de amoxicilina 500 mg cápsulas, donde se cumple con las especificaciones según la USP 40 y el anexo 7 del reporte técnico 992 de la OMS.
- Se validó la metodología analítica empleada en la realización de los perfiles de disolución en los parámetros: especificidad, linealidad, exactitud, precisión, influencia del filtro y estabilidad, recomendados por la USP 40.
- Se determinó los perfiles de disolución de las cápsulas de amoxicilina 500 mg en los medios a pH: 1,2; 4,5 y 6,8; mediante la relación del porcentaje de IFA disuelto a lo largo del tiempo de muestreo.
- Se determinó el factor de similitud (f_2) obteniéndose valores mayores a 50 para los medicamentos multifuente “A” y “C” necesario para establecer equivalencia *in vitro*, mientras que para “B” no se pudo establecer.

VII. RECOMENDACIONES

- Para estudios posteriores, vinculados con la IFA amoxicilina, se recomienda utilizar un disolutor con un sistema de muestreo automatizado, con la finalidad de evitar algún problema vinculado a la estabilidad de la muestra, debido a que solo es estable durante las 6 horas siguientes a su preparación.
- Para evaluar perfiles de disolución, se debe utilizar de dos lotes a más, con la finalidad de poder estimar consistencia durante el proceso de manufactura, en el presente trabajo no se realizó ya que no formaba parte de los objetivos del estudio.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico Lima Perú, 2014; 23 (17): 327-54. [Acceso 11 de abril del 2018]. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2014/17.pdf>
2. MINSA. Prevención de Infecciones Respiratorias Agudas (IRA) y Neumonía [base de datos en Internet]. [acceso 26 de abril de 2017]. Disponible en: https://www.minsa.gob.pe/portada/Especiales/2015/neumonia/archivos/Plan_de_comunicaciones_preencion_NEUMONIA_2015.pdf
3. Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 291-2006-MINSA. Guías de Práctica Clínica para la atención de las patologías más frecuentes y cuidados esenciales en la niña y niño. [Acceso 13 de mayo del 2017]. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/dgsp/documentos/Guias/RM291-2006%20Ni%C3%B1os%20y%20Ni%C3%B1as.pdf>
4. DIGEMID. Ley N° 29459 - Ley de los Productos Farmacéuticos Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Rev. Perú Med. Exp. Sal Públ. 2009; 26(4): 517-29
5. Meza K, Monteverde L, Juárez J. Intercambiabilidad de Medicamentos Multifuente en el Perú: Necesidad de Establecer una Directiva Técnica. Ciencia e Investigación. 2013; 16 (2): 64-7.
6. Organización Mundial de la Salud. Acceso Equitativo a los Medicamentos Esenciales: Un Marco para la Acción Colectiva. [Revista on-line] 2004, (8):1-5 [Consultado 26 abril 2017]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4964s/s4964s.pdf>
7. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Evolución de la Pobreza Monetaria. Lima: INEI; 2016. Informe Técnico: Evolución de la Pobreza Monetaria 2009- 2015.
8. OMS. Cómo Desarrollar y Aplicar una Política Farmacéutica Nacional. [base de datos en Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. [actualizada en el 2004; acceso 26 de abril de 2017]. Disponible en: http://www.cicad.oas.org/fortalecimiento_institucional/planesNacionales/docs/Como%20desarrollar%20y%20aplicar%20una%20politica%20farmaceutica%20nacional.pdf

9. DIGEMID. Mercado Farmacéutico y Acceso a Medicamentos en el Perú. [base de datos en Internet]. Lima: MINSA, Dirección General Insumos y Drogas de Medicamentos [acceso 26 de abril de 2017]. Disponible en: http://www1.paho.org/per/images/stories/FtPage/2013/Mercado_farmaceutico-acceso_medicamentos-Peru.pdf
10. World Health Organization. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-ninth report. WHO Technical Report Series, N° 992, Geneva, 2015: 358- 413. [acceso 18 de enero del 2018]. Disponible en: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/expert_committee/WHO_TRS_992_web.pdf
11. Di Maio R, Moreale J. Entendiendo los Estudios de Bioequivalencia. Rev Biomedicina, 2012; 7 (2): 6- 74. [acceso 11 de abril del 2018]. Disponible en: http://www.um.edu.uy/docs/entendiendo_los_estudios.pdf
12. Organización Panamericana de la Salud. Guía para la implementación de estrategias de medicamentos genéricos en los países de América Latina y el Caribe como mecanismo para mejorar el acceso de los medicamentos. Washington, 2011. [base de datos en Internet]. [acceso 26 de abril de 2017]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19196es/s19196es.pdf>
13. Gonzales S, Casamayor B, *et al.* Equivalencia terapéutica: Importancia de la práctica clínica. Rev. Servicio de Salud de Castilla - La Mancha (SESCAM), 2012; 13 (4):1-7
14. Zavaleta A, Salas M, Zavaleta C. Bioequivalencia de medicamentos *in vitro* e *in vivo* (Bioexención). Rev. Diagnóstico, 2016; 55 (1): 2-8.
15. Instituto de Salud Pública de Chile. GUÍA TÉCNICA G-BIOF 02: Bioexención de los Estudios de Biodisponibilidad/ Bioequivalencia para establecer Equivalencia Terapéutica de Formas Farmacéuticas Sólidas Orales. Chile, 2007. [acceso 26 de abril del 2017]. Disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/G-BIOF%2002.pdf>
16. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Waiter

- Bioequivalencia of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for release solid oral dosage Forms Base on a Bio pharmaceuticals Classification System, 2015. [acceso 26 de abril del 2017]. Disponible en: <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/990121gd.pdf>
17. Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, y Crison JR. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of *in vitro* Drug Product Dissolution and *in vivo* Bioavailability. *Pharm. Res*, 1995; 12 (3): 413-20
 18. James E, Bertil S, Lawrence X, *et al.* Summary Workshop Report: Bioequivalence, Biopharmaceutics Classification System, and Beyond, 2008; 10 (2): 373-9.
 19. Sachan N, Bhattacharya A, Pushkar S, Mishra A. Biopharmaceutical classification system a strategic tool for oral drug delivery technology. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 2009; 3 (2): 76-81. [Revista on-line]. [Consultado 26 de abril 2017]. Disponible en: <http://www.asiapharmaceutics.info/index.php/ajp/article/viewFile/245/110>
 20. Barbosa L, Silva N, Barcellos S, *et al.* Biopharmaceutics classification system: importance and inclusion in biowaiver guidance. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2015; 51 (1): 144-54. [consultado 12 de abril 2018]. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/bjps/v51n1/1984-8250-bjps-51-01-00143.pdf>
 21. Lawrence X, Gordon L. Polli J, *et. al.* Biopharmaceutics Classification System: The Scientific Basis for Biowaiver Extensions. *Pharmaceutical Research*, 2002; 19 (7): 921-3. [Consultado 12 de abril 2018]. Disponible en: https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/41492/11095_2004_Article_375175.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 22. Chavda HV, Patel CN, Anand Is, Biopharmaceutics Classification System. *Rev Pharm*, 2010; 1 (1): 62-7. [Consultado 12 de abril 2018]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/200665428_Biopharmaceutics_Classification_System
 23. Ching-Ling Ch, Lawrence X, Hwei-Ling L, *et al.* Biowaiver extension potential to BCS Class III high solubility-low permeability drugs: bridging

- evidence for metformin immediate-release tablet. Rev European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2007; 22 (4): 297- 304. [consultado 11 de abril 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098704000958?via%3Dihub>
24. Puranik P, Kasar S, Yliperttula M. Biopharmaceutical Classification System and Biowaver and Overview. Rev European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2011; 30 (2): 66-71. [consultado 02 de abril 2018]. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/ecbe/2e31a47226e24003975b67ebb5850af44d72.pdf>
 25. Ministerio de Salud del Perú. Decreto Supremo N° 016-2011-SA. Reglamento para el control y vigilancia sanitaria de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. [acceso 13 de mayo del 2017]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/OPMSCMS/Archivos/DS016-2011-MINSA.pdf>
 26. Vásquez H. Salas S, Figueroa L, *et al.* Eficacia y Seguridad en la nueva Regulación de productos farmacéuticos en el Perú. Rev. Perú Med. Exp. Salud Pública, 2012; 29 (4): 545-8. [acceso 10 de abril del 2017]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v29n4/a20v29n4.pdf>
 27. Ministerio de Salud del Perú. Resolución Ministerial N° 708-2015/MINSA. Proyecto de Reglamento que regula la intercambiabilidad de los medicamentos. [acceso 28 de abril del 2017]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/Uploaded/PDF/Publicaciones/DocumentosVarios/P32_2015-11-11_Proyecto_%20intercambiabilidad_medicamentos.pdf
 28. Montejo M. Estudio de estabilidad al estado sólido del clavulanato potásico y su combinación con amoxicilina trihidrato. [Tesis Doctoral]. Madrid. Universidad Complutense de Madrid, 2003.
 29. Goodman & Gillman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 12 th México DF: Ed. McGraw-Hill Interamericana; 1996. 1477-84.

30. Castro J. Evaluación del medio de disolución sobre las cinéticas de disolución de comprimidos de amoxicilina 500 mg. Chile. Universidad de Chile Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, 2008.
31. Jesús Flores, Farmacológica Humana. 8th Barcelona: Ed. Masson S.A.; 1996. 1196- 1206.
32. Calvo D. Formulario Nacional de Medicamentos. [Internet]. Cuba: Ecimed, 2018 [Acceso 16 de enero del 2018]. Disponible en: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=About>
33. Organización Mundial de la Salud: Neumonía. Nota descriptiva. Noviembre de 2016. [Acceso 13 de enero del 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/es/>
34. World Health Organization. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-ninth report. WHO Technical Report Series, N° 992, Geneva, Annex 7, 2015. [Acceso 18 de enero del 2018]. Disponible en: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annex7-TRS992.pdf
35. World Health Organization. Proposal to Waive *in vivo* bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines Immediate-release, Solid Oral Dosage Forms. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fortieth report. WHO Technical Report Series, N° 937, Geneva, Annex 8, 2006. [Acceso 18 de enero del 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19640en/s19640en.pdf>
36. DIGEMID. Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [Acceso 18 de enero del 2018]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>
37. Nallagundla H, Srinivas P. Raimar L. *In vitro* Dissolution of Generic Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Containing BCS Class I Drugs: Comparative Assessment of Metronidazole, Zidovudine, and

Amoxicillin Versus Relevant Comparator Pharmaceutical Products in South Africa and India. Rev AAPS PharmSciTech, 2014; 5(5):1076-1085

38. World Health Organization. Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fortieth report. WHO Technical Report Series, N° 902, Geneva, Annex 11, 2002. [Acceso 18 de enero del 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19641en/s19641en.pdf>
39. British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia 2017. First Published 2016. Vol. V. London: The Stationery Office; 2010.
40. The United States Pharmacopoeial Convention. The United States Pharmacopoeial The National Formulary (USP 40/NF 35). Vol. 2. Rockville MD: The United States Pharmacopoeial Convention, Inc. 2017. 3045 -46.
41. Thambavita D, Galappaththy P, Mannapperuma U, Jayakody L. *et al.* Biowaiver Monograph for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Amoxicillin Trihydrate. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2017; 106 (10): 2930-45. [acceso 15 de junio del 2017]. Disponible en: [http://jpharmsci.org/article/S0022-3549\(17\)30339-8/pdf](http://jpharmsci.org/article/S0022-3549(17)30339-8/pdf)
42. Löbenberg R, Chacra NB, Stippler ES, Shah VP, DeStefano AJ, Hauck WW, *et al.* Toward Global Standards for Comparator Pharmaceutical Products: Case Studies of Amoxicillin, Metronidazole, and Zidovudine in the Americas. The AAPS Journal, 2012; 14 (3): 462–472. [acceso 22 de mayo del 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3385829/>
43. Kassaye L, Genete G. Evaluación y comparación de perfiles de disolución *in vitro* para diferentes marcas de cápsulas de amoxicilina. African Health Sciences, 2013; 13 (2): 369-75. [acceso 10 de enero del 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3824474/>

IX. ANEXOS

9.1. Glosario de términos

- (1) **Alternativa farmacéutica:** medicamentos que contienen la misma cantidad molar de las mismas fracciones farmacéuticamente activas, pero difieren en la forma farmacéutica (por ejemplo: comprimidos versus cápsulas), concentración y/o en la composición química (por ejemplo, diferente sal, éster). Las alternativas farmacéuticas proveen la misma cantidad de fracción activa por la misma vía de administración, pero son consideradas equivalentes farmacéuticos. Ellos pueden o no ser equivalentes terapéuticos
- (2) **Estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambiabilidad:** son los estudios que permiten determinar la equivalencia terapéutica entre el medicamento multifuente y el de referencia, empleando metodología *in vivo* o *in vitro*.
- (3) **Estudios de bioequivalencia:** son estudios farmacocinéticos *in vivo* en seres humanos, en los cuales se mide el ingrediente farmacéutico activo (IFA) o su(s) metabolito(s) en función del tiempo, en un fluido biológico accesible como sangre, plasma, suero u orina para obtener medidas farmacocinéticas, como área bajo la curva (ABC) y concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) que representan exposición sistémica.
- (4) **Equivalentes farmacéuticos:** medicamentos que contiene la misma cantidad molar de (IFA), en las mismas formas farmacéuticas, que están destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen con estándares de calidad idénticos o comparables.
- (5) **Ingrediente farmacéutico activo (IFA):** cualquier sustancia o mezclas de sustancias a ser usadas en la fabricación de un medicamento como un compuesto terapéuticamente activo (ingrediente).
- (6) **Intercambiabilidad:** calidad de ser medicamento intercambiable. La intercambiabilidad incluye equivalencia de la forma farmacéutica, así como la equivalencia de indicaciones e instrucciones para su uso.
- (7) **Medicamento intercambiable:** es aquél que es terapéuticamente equivalente al producto de referencia y que puede ser intercambiado con éste la práctica clínica.

- (8) **Medicamento multifuente:** son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas que pueden o no ser equivalentes terapéuticos. Los medicamentos multifuente que hayan demostrado equivalencia *in vivo* o *in vitro*, podrían ser terapéuticamente equivalentes al producto de referencia y pueden ser declarados intercambiables.
- (9) **Perfil de disolución:** curva que caracteriza la cinética de disolución cuando se representa gráficamente la cantidad o porcentaje del medicamento disuelto en función del tiempo.
- (10) **Producto de referencia o comparador:** medicamento con el cual el medicamento multifuente pretende ser intercambiable.
- (11) **Producto innovador:** generalmente es aquél que es autorizado por primera vez en el mundo sobre la base de documentación de calidad, seguridad y eficacia.
- (12) **Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB):** marco científico para clasificar los IFA sobre la base de su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal en 4 clases (I, II, III y IV). Cuando se combinan con la disolución del medicamento, el SCB toma en cuenta tres factores: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal que rigen la velocidad y cantidad de absorción (exposición) de IFA desde una forma farmacéutica sólida oral de liberación inmediata.

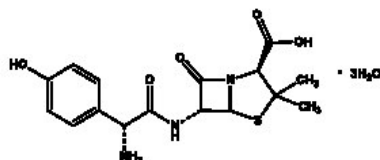
9.2. Certificado de estándar



U.S. Pharmacopeia
The Standards of Quality

USP Certificate

Amoxicillin
LOT L0K359



Molecular Formula

C₁₆H₁₈N₂O₆S · 3H₂O

Molecular Weight

419.45

CAS Number

61336-70-7

LABEL TEXT

USP REFERENCE STANDARD

AMOXICILLIN 200 mg

Twenty milligrams of amoxicillin trihydrate, USP Reference Standard, is contained in each of the 100 capsules.

Caution: This is a test sample for quality assurance purposes only. It is not to be used for clinical or laboratory purposes. It is not to be used for the preparation of pharmaceuticals.

For more information, please contact the USP at www.usp.org.

For more information, please contact the USP at www.usp.org.

Juri L. Joth
Quality Assurance

Calculation Value

Unless otherwise stated on the Reference Standard label, a value of 100.0% should be used in the compendial applications for which the use of this Reference Standard is intended. Please refer to the specific Reference Standard label for further information.

Expiration

Current lots are identified in the current USP Catalog. In some cases, the previous lot may still be considered valid for use. If so, it is identified in the column marked "Previous Lot/Valid Use Date."

It is the responsibility of each user to determine that this lot is current or valid when used. For the most up-to-date information, please refer to the USP Store at www.usp.org.

Instructions for Use

Follow the instructions on the label of the USP Reference Standard and in the appropriate USP documentary standard(s).

Non-Monograph Use

The suitability of this Reference Standard for use in non-compendial applications is solely the responsibility of the user.

LEGAL NOTICE

USP WARRANTS GOOD TITLE TO USP REFERENCE STANDARDS ON DISPATCH FROM USP. THE FOREGOING WARRANTY IS IN LIEU OF ANY OTHER WARRANTIES, EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION ANY WARRANTY OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, OR ANY WARRANTY THAT THE PRODUCTS, INCLUDING THIS CERTIFICATE, ARE OF MERCHANTABLE QUALITY. USP'S LIABILITY ARISING OUT OF OR RELATING TO THE SUPPLY OF USP REFERENCE STANDARDS AND THIS CERTIFICATE SHALL IN NO EVENT INCLUDE LOSS OF PROFITS, COST OF PROCURING SUBSTITUTE GOODS OR SERVICES, OR ANY INCIDENTAL, INDIRECT, OR CONSEQUENTIAL DAMAGES OF ANY KIND, EVEN IF USP IS AWARE OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. WITHOUT LIMITING THE GENERALITY OF THE FOREGOING, USP DOES NOT WARRANT THAT THE USE OR RESALE OF USP REFERENCE STANDARDS, INCLUDING THEIR USE TO PERFORM TESTS AND ASSAYS PUBLISHED BY USP, WILL NOT INFRINGE UNITED STATES OR ANY OTHER PATENTS.

USP Reference Standards are not intended for use as drugs, dietary supplements, or as medical devices.

This certificate may not be reproduced without the express written permission of USP.

Copyright 2011 The United States Pharmacopoeial Convention. All rights reserved.

9.3. Resoluciones para aprobación de hojas de cálculo

COPIA SOLO VÁLIDA EN SU VERSIÓN ORIGINAL

SECTOR SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



N° 0018-2015-CNCC/INS

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Chomillos, 04 Marzo del 2015

Visto, el Informe N° 042-2015-GC-DG-CNCC-INS de fecha 04 de Marzo del 2015 de Garantía de la Calidad del Centro Nacional de Control de Calidad del Instituto Nacional de Salud;

CONSIDERANDO:

Que, es política de la Alta Dirección del Instituto Nacional de Salud el establecimiento de un Sistema de Gestión de la Calidad como un mecanismo para asegurar el mejoramiento continuo en la producción de bienes y servicios requeridos por nuestros usuarios o clientes;

Que, la Gestión de la Calidad debe estar estructurada y adaptada de acuerdo con las actividades y reales necesidades, garantizando que se vincule la política de calidad y su implementación en el desarrollo de los procesos del Centro Nacional de Control de Calidad;

Que, en el marco de la política señalada en el primer considerando, el Centro Nacional de Control de Calidad, viene implementando programas de Gestión de la Calidad orientados a la acreditación de los procesos, formulando un programa de diseño, elaboración e implementación de procedimientos e instrumentos normativos, para los procesos del referido Centro;

Que, es necesario aprobar el **FORMULARIO** en concordancia con los requisitos establecidos en la NTP-ISO/IEC 17025:2005, requisitos generales para la competencia de laboratorios de ensayo y calibración;

Que, en ese marco se han elaborado y revisado los documentos del Sistema de Gestión de la Calidad en materia de manejo de equipos, cuyo objetivo es establecer el procedimiento para el adecuado manejo y uso de los equipos;

De conformidad con la Directiva 005-INS/OGAT-V.01 Directiva del Sistema de Gestión de la Calidad del Instituto Nacional de Salud, aprobada mediante Resolución Jefatural N° 007-2011-J-OPD/INS del 14 de enero del 2011;

De conformidad con la Directiva N° 001-INS/OGAT-V.04 "DIRECTIVA PARA LA PLANIFICACIÓN, ELABORACIÓN, REVISIÓN, APROBACIÓN, DIFUSIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE LOS DOCUMENTOS NORMATIVOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD";

SE RESUELVE:

Artículo 1°.- APROBAR, el FORMULARIO que a continuación se detalla, de ámbito de aplicación en el Centro Nacional de Control de Calidad, los ítemos que forman parte de la presente Resolución.

CÓDIGO DE IDENTIFICACIÓN	NOMBRE DEL DOCUMENTO	EDICIÓN
FOR-CNCC-369	REPORTE DE VALIDACIÓN DE ESTUDIO DE EQUIVALENCIA TERAPEUTICA IN VITRO	PRIMERA

Artículo 2°.- Encargar, a la coordinación de Garantía de la Calidad del Centro Nacional de Control de Calidad, a distribución y el control del registro de distribución del documento aprobado mediante la presente Resolución a las Unidades funcionales correspondientes.

Regístrase y comuníquese.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
CENTRO NACIONAL DE CONTROL DE CALIDAD
[Firma]
D.F. RUBEN C. TAPIA EL RACHINUITO
C.O.F.P. 00330
Director General

COPIA SOLO VÁLIDA EN SU VERSIÓN ORIGINAL

COPIA SOLO VÁLIDA EN SU VERSIÓN ORIGINAL

SECTOR SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



N° 037-2015-CNCC/INS

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Chorillos, 01 de Setiembre del 2015

Visto, el Informe N° 080-2015-GC-DG-CNCC-INS de fecha 01 de Setiembre del 2015 de Garantía de la Calidad del Centro Nacional de Control de Calidad del Instituto Nacional de Salud;

CONSIDERANDO:

Que, es política de la Alta Dirección del Instituto Nacional de Salud el establecimiento de un Sistema de Gestión de la Calidad como un mecanismo para asegurar el mejoramiento continuo en la producción de bienes y servicios requeridos por nuestros usuarios o clientes;

Que, la Gestión de la Calidad debe estar estructurada y adaptada de acuerdo con las actividades y áreas requeridas, garantizando que se vincule la política de calidad y su implementación en el desarrollo de los procesos del Centro Nacional de Control de Calidad;

Que, en el marco de la política señalada en el primer considerando, el Centro Nacional de Control de Calidad, viene implementando programas de Gestión de la Calidad orientados a la capacitación de los procesos, formulando un programa de diseño, elaboración e implementación de procedimientos e instrumentos normativos, para los procesos del referido Centro;

Que, es necesario aprobar el FORMULARIO en concordancia con los requisitos establecidos en la NTP-ISO/IEC 17025:2003 requisitos generales para la competencia de laboratorios de ensayo y calibración;

Que, en ese marco se han elaborado y revisado los documentos del Sistema de Gestión de la Calidad en materia de manejo de equipos, cuyo objetivo es establecer el procedimiento para el adecuado manejo y uso de los equipos;

De conformidad con la Directiva 003-INS/OGAT-V.01 Directiva del Sistema de Gestión de la Calidad del Instituto Nacional de Salud, aprobada mediante Resolución Jefatural N° 037-2011-J-OPC/INS del 14 de enero del 2011;

De conformidad con la Directiva N° 001-INS/OGAT-V.04 DIRECTIVA PARA LA PLANEACIÓN, ELABORACIÓN, REVISIÓN, APROBACIÓN, DIFUSIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE LOS DOCUMENTOS NORMATIVOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD;

SE RESUELVE:

Artículo 1°.- APROBAR, el FORMULARIO que a continuación se detallan, de ámbito de aplicación en el Centro Nacional de Control de Calidad, los mismos que forman parte de la presente Resolución.

Artículo 2°.- Delegar la Resolución Directoral N° 036-2015-CNCC/INS del Sistema de Gestión de la Calidad, Cuarta Edición.

CÓDIGO DE IDENTIFICACIÓN	NOMBRE DEL DOCUMENTO	EDICIÓN
FOR-CNCC-155	REPORTE DEL ESTUDIO DE EQUIVALENCIA IN VITRO	QUINTA

Artículo 3°.- Encargar, a la coordinación de Gestión de la Calidad del Centro Nacional de Control de Calidad, la distribución y el control del registro de distribución del documento aprobado mediante la presente Resolución a las unidades funcionales correspondientes.

Regístrese y comuníquese.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
CENTRO NACIONAL DE CONTROL DE CALIDAD
[Firma]
D.G.P.D. 00025
Director General

COPIA SOLO VÁLIDA EN SU VERSIÓN ORIGINAL

9.4. Verificación del equipo disolutor

VERIFICACIÓN OPERACIONAL



CERTIFICADO

VERIFICACION OPERACIONAL

Código Cert: VO_LBB-09A_2016-AGO

Fecha VO: 26/08/2016

Valido hasta: 08/2017

Test de Disolución

Código: LBB-09A

Marca: Vankel

Equipo

Test de Disolución

Modelo

VK 7025

Nº Serie

9-0164-0104

Se certifica que el Test de Disolución que fue evaluado, cumple con las especificaciones establecidas por la USP. Encontrándose de acuerdo con las especificaciones.

Analytical Service Perú S.A.C



Javier Ríos Vidal
Servicio Técnico

VERIFICACION PERFORMANCE



LABORATORIO DE BIOEQUIVALENCIA

Equipo	EQUIPO DE DISOLUCION LBB-09-A
Marca/Modelo	VK 7025
N/S	9-0164-0104
Fecha de Verificación Operacional	2016-08-25
Fecha de Verificación Performance	Enero 2018

Prednisona Aparato 1

Lote tabletas de prednisona	R05991
Concentración tabletas de prednisona	10 mg
Lote estándar de prednisona USP	O0G356
Pureza de estándar (mg/mg)	0.995

Muestra	Vaso	Eje de Canasta	Canasta	% Disolución
1	L39787	A084308	HRC38329	77
2	L39532	A084282	HRC38377	73
3	L48347	A084289	HRC38327	74
4	L48167	A084286	HRC38331	75
5	L46928	A084320	HRC32156	74
6	L48282	A084285	HRC38326	73
GM				74
% CV				2,0

Criterio de Aprobación 1st Stage of Two Stages
Aparato 1 (Canastillas)
GM: 61-81
%CV: 8,6

GM: Media Geométrica
CV: Coeficiente de Variación

Miguel Grande Ortiz
QUÍMICO FARMACEUTICO
C.O.F.P. N° 00964



LABORATORIO DE BIOEQUIVALENCIA

Equipo	EQUIPO DE DISOLUCION LBB-09-A
Marca/Modelo	VK 7025
N/S	9-0164-0104
Fecha de Verificación Operacional	2016-08-25
Fecha de Verificación Performance	Enero 2018

Prednisona Aparato 2

Lote tabletas de prednisona	R05991
Concentración tabletas de prednisona	10 mg
Lote estándar de prednisona USP	O0G356
Pureza de estándar (mg/mg)	0.995

Muestra	Vaso	Eje de Paleta	% Disolución
1	L39787	BK006272	36
2	L39532	BK006273	37
3	L48347	BK006274	33
4	L48167	BK006275	35
5	L46928	BK006276	35
6	L48282	BK006277	36
GM			35
% CV			3,9

Criterio de Aprobación 1st Stage of Two Stages
Aparato 2 (Paletas)
GM: 29-37
%CV: 5,5

GM: Media Geométrica
CV: Coeficiente de Variación

Miguel Grande Ortiz
QUÍMICO FARMACEUTICO
C.O.F.P. N° 00964

9.5. Validación del método de perfiles de disolución

.5.1. Medio de disolución: pH: 1,2

ESPECIFICIDAD

Datos de la Muestra			
Absorbancia Estándar 100 %	0,8222	Volumen V (mL)	900
		Dosis D (mg)	500
Peso Cápsula Vacía Referencia (mg)	91,60	Concentración C (mg/mL)	0,1018
Peso Cápsula Vacía Multifuelle A (mg)	113,63	Concentración C (mg/mL)	0,1263
Peso Cápsula Vacía Multifuelle B (mg)	100,96	Concentración C (mg/mL)	0,1122
Peso Cápsula Vacía Multifuelle C (mg)	92,13	Concentración C (mg/mL)	0,1024

	Absorbancia	Promedio	% de Interferencia
MP Referencia	0,0073	0,0073	0,16
	0,0073		
	0,0073		
Multifuelle A	0,0140	0,0141	0,39
	0,0141		
	0,0141		
Multifuelle B	0,0465	0,0466	1,14
	0,0466		
	0,0466		
Multifuelle C	0,0131	0,0130	0,29
	0,0130		
	0,0130		
		Promedio	0,50

LINEALIDAD DEL ESTÁNDAR 1

DATOS DEL ESTÁNDAR:

Nombre Amoxicillin
Estándar Primario (USP)
Lote L0K359
Potencia 86.6% t/c
Fecha de expiración Vigente

Estándar (%)	X Concentración (mg/mL)	Y Promedio de Absorbancia	X*Y	X²	Y²	F: Y/X Factor de respuesta
St 10 %	0,0555	0,0826	0,0046	0,0031	0,0068	1,4883
St 20 %	0,1110	0,1657	0,0184	0,0123	0,0275	1,4928
St 40 %	0,2221	0,3429	0,0762	0,0493	0,1176	1,5439
St 60 %	0,3331	0,4911	0,1636	0,1110	0,2412	1,4743
St 80 %	0,4441	0,6581	0,2923	0,1972	0,4331	1,4819
St 100 %	0,5552	0,8222	0,4565	0,3082	0,6760	1,4809
St 120 %	0,6663	1,0050	0,6696	0,4440	1,0100	1,5083
Suma	2,3873	3,5676	1,6812	1,1251	2,5122	10,4704

Regresión lineal		
Pendiente de la recta	b	1,4935
Intercepto de la recta	a	0,0003
Ecuación de la recta	Y= 1,4935 X + 0,0003	
Coeficiente de determinación		
Criterio de aceptación	$r^2 > 0,98$	
Resultado (r^2)	0,9995	
Coeficiente de variación de los factores de respuesta		
Criterio de aceptación	CV < 2%	
Promedio de F	1,4960	
s de F	0,0230	
Resultado (CV %)	1,5260	
Test de hipótesis para el intercepto de la recta (a)		
Hipótesis estadísticas		
	"a" es estadísticamente igual a cero.	
	"a" es estadísticamente diferente de cero.	
Criterio de aceptación:	Si para una probabilidad del 95% ($p=0,05$) y (n-2) grados de libertad, se acepta la Hipótesis nula (), entonces "a" es estadísticamente igual a cero.	
t experimental	0,052	
t tabla o T de student	2,571	
Conclusión	Se acepta la hipótesis nula concluyendo que "a" es estadísticamente igual a cero.	

LINEALIDAD DEL ESTÁNDAR 2

DATOS DEL ESTÁNDAR:

Nombre	Amoxicillin
Estándar	Primario (USP)
Lote	L0K359
Potencia	86,6% t/c
Fecha de expiración	Vigente

Estándar (%)	X Concentración (mg/mL)	Y Promedio de Absorbancia	X*Y	X²	Y²	F: Y/X Factor de respuesta
St 10 %	0,0555	0,0799	0,0044	0,0031	0,0064	1,4396
St 20 %	0,1110	0,1632	0,0181	0,0123	0,0266	1,4703
St 40 %	0,2221	0,3271	0,0726	0,0493	0,1070	1,4728
St 60 %	0,3331	0,4894	0,1630	0,1110	0,2395	1,4692
St 80 %	0,4441	0,6544	0,2906	0,1972	0,4282	1,4735
St 100 %	0,5552	0,8209	0,4558	0,3082	0,6739	1,4786
St 120 %	0,6663	1,0010	0,6670	0,4440	1,0020	1,5023
Suma	2,3873	3,5359	1,6716	1,1251	2,4836	10,3063

Regresión lineal		
Pendiente de la recta	b	1,4976
Intercepto de la recta	a	-0,0056
Ecuación de la recta	Y= 1,4976 X – 0,0056	
Coeficiente de determinación		
Criterio de aceptación	$r^2 > 0,98$	
Resultado (r^2)	0,9997	
Coeficiente de variación de los factores de respuesta		
Criterio de aceptación	CV < 2%	
Promedio de F	1,4730	
s de F	0,0190	
Resultado (CV %)	1,2980	
Test de hipótesis para el intercepto de la recta (a)		
Hipótesis estadísticas		
	“a” es estadísticamente igual a cero.	
	“a” es estadísticamente diferente de cero.	
Criterio de aceptación:	Si para una probabilidad del 95% ($p=0,05$) y (n-2) grados de libertad, se acepta la Hipótesis nula (), entonces "a" es estadísticamente igual a cero.	
t experimental	-1,409	
t tabla o T de student	2,571	
Conclusión	Se acepta la hipótesis nula concluyendo que "a" es estadísticamente igual a cero.	

LINEALIDAD DEL ESTÁNDAR 3

DATOS DEL ESTÁNDAR:

Nombre	Amoxicillin
Estándar	Primario (USP)
Lote	L0K359
Potencia	86,6% t/c
Fecha de expiración	Vigente

Estándar (%)	X Concentración (mg/mL)	Y Promedio de Absorbancia	X*Y	X²	Y²	F: Y/X Factor de respuesta
St 10 %	0,0555	0,0810	0,0045	0,0031	0,0066	1,4595
St 20 %	0,1110	0,1651	0,0183	0,0123	0,0273	1,4874
St 40 %	0,2221	0,3285	0,0730	0,0493	0,1079	1,4791
St 60 %	0,3331	0,4907	0,1635	0,1110	0,2408	1,4731
St 80 %	0,4441	0,6556	0,2912	0,1972	0,4298	1,4762
St 100 %	0,5552	0,8215	0,4561	0,3082	0,6749	1,4796
St 120 %	0,6663	1,0019	0,6676	0,4440	1,0038	1,5037
Suma	2,3873	3,5443	1,6740	1,1251	2,4910	10,3586

Regresión lineal		
Pendiente de la recta	b	1,4963
Intercepto de la recta	a	-0,0040
Ecuación de la recta	Y= 1,4963 X – 0,0040	
Coeficiente de determinación		
Criterio de aceptación	$r^2 > 0,98$	
Resultado (r^2)	0,9997	
Coeficiente de variación de los factores de respuesta		
Criterio de aceptación	CV < 2%	
Promedio de F	1,4800	
s de F	0,0130	
Resultado (CV %)	0,8670	
Test de hipótesis para el intercepto de la recta (a)		
Hipótesis estadísticas		
	“a” es estadísticamente igual a cero.	
	“a” es estadísticamente diferente de cero.	
Criterio de aceptación:	Si para una probabilidad del 95% ($p=0,05$) y (n-2) grados de libertad, se acepta la Hipótesis nula (), entonces "a" es estadísticamente igual a cero.	
t experimental	-0,992	
t tabla o T de student	2,571	
Conclusión	Se acepta la hipótesis nula concluyendo que "a" es estadísticamente igual a cero.	

EXACTITUD

Concentración (%)	Absorbancia	Concentración Teórica (mg/mL)	Concentración Obtenida (mg/mL)	% de Recuperación
20%	0,1670	0,11104	0,1117	100,57
	0,1672	0,11104	0,1118	100,69
	0,1672	0,11104	0,1118	100,69
60%	0,4958	0,33313	0,3318	99,60
	0,4960	0,33313	0,3319	99,64
	0,4959	0,33313	0,3319	99,62
120%	0,9879	0,66625	0,6612	99,25
	0,9882	0,66625	0,6614	99,28
	0,9881	0,66625	0,6614	99,27
			Promedio	99,84
			%DER	0,6233
			%CV	0,6200

PRECISIÓN

Concentración (100 %)	Absorbancia 1	Absorbancia 2	Absorbancia 3	Promedio
St1	0,8344	0,8341	0,8342	0,8342
St2	0,8341	0,8341	0,8343	0,8342
St3	0,8343	0,8343	0,8342	0,8343
St4	0,8343	0,8340	0,8343	0,8342
St5	0,8340	0,8345	0,8345	0,8343
St6	0,8341	0,8343	0,8343	0,8342
			Promedio	0,8342
			%DER	0,0001
			%CV	0,0100

INFLUENCIA DEL FILTRO

Medio de Disolución	Solución Estándar	Absorbancia	Promedio
pH 1,2	Solución sin filtrar	0,8329	0,8330
		0,8329	
		0,8331	
	Solución filtrada 0,45 µm	0,8338	0,8338
		0,8333	
		0,8342	
	Solución filtrada 45 µm	0,8524	0,8527
		0,8529	
		0,8527	
	MP 0,45 µm		100,10
	MP 45 µm		102,37
	Promedio		101,23

ESTABILIDAD

	Absorbancias		% de Recuperación
	Recién Preparado	6 horas	
Estándar 1	0,8201	0,8229	100,34
	0,8198	0,8223	100,30
	0,8200	0,8226	100,32
Estándar 2	0,8197	0,8224	100,33
	0,8199	0,8217	100,22
	0,8199	0,8220	100,26
Estándar 3	0,8199	0,8210	100,13
	0,8199	0,8206	100,09
	0,8198	0,8206	100,10
Promedio			100,23
MP1	0,8356	0,8280	99,09
	0,8359	0,8283	99,09
	0,8358	0,8282	99,09
MP2	0,8382	0,8238	98,28
	0,838	0,8240	98,33
	0,8381	0,8243	98,35
MP3	0,8237	0,8133	98,74
	0,8238	0,8134	98,74
	0,8237	0,8136	98,77
MP4	0,8447	0,8316	98,45
	0,8456	0,8320	98,39
	0,8449	0,8321	98,49
MP5	0,8247	0,8349	101,24
	0,8243	0,8341	101,19
	0,8241	0,8343	101,24
MP6	0,8301	0,8191	98,67
	0,8297	0,8188	98,69
	0,8301	0,8190	98,66
Promedio			99,08

ESTABILIDAD

	Absorbancias		% de Recuperación
	Recién Preparado	24 horas	
Estándar 1	0,8201	1,1651	142,07
	0,8198	1,166	142,23
	0,8200	1,1653	142,11
Estándar 2	0,8197	1,165	142,13
	0,8199	1,1654	142,14
	0,8199	1,1656	142,16
Estándar 3	0,8199	1,1658	142,19
	0,8199	1,166	142,21
	0,8198	1,1657	142,19
Promedio			142,16
MP1	0,8356	1,0817	129,45
	0,8359	1,0816	129,39
	0,8358	1,0819	129,44
MP2	0,8382	1,1034	131,64
	0,838	1,1035	131,68
	0,8381	1,1037	131,69
MP3	0,8237	1,0408	126,36
	0,8238	1,0406	126,32
	0,8237	1,0407	126,34
MP4	0,8447	1,1245	133,12
	0,8456	1,1248	133,02
	0,8449	1,1236	132,99
MP5	0,8247	0,9628	116,75
	0,8243	0,9627	116,79
	0,8241	0,9628	116,83
MP6	0,8301	1,1073	133,39
	0,8297	1,1074	133,47
	0,8301	1,1074	133,41
Promedio			128,45

9.5.2. Medio de disolución: pH: 4,5

ESPECIFICIDAD

Datos de la Muestra			
Absorbancia Estándar 100 %	0,8544	Volumen V (mL)	900
		Dosis D (mg)	500
Peso Cápsula Vacía Referencia (mg)	94,88	Concentración C (mg/mL)	0,1054
Peso Cápsula Vacía Multifuelle A (mg)	110,05	Concentración C (mg/mL)	0,1223
Peso Cápsula Vacía Multifuelle B (mg)	108,65	Concentración C (mg/mL)	0,1207
Peso Cápsula Vacía Multifuelle C (mg)	99,30	Concentración C (mg/mL)	0,1103

	Absorbancia	Promedio	% de Interferencia
MP Referencia	0,0092	0,0092	0,21
	0,0092		
	0,0093		
Multifuelle A	0,0120	0,0120	0,31
	0,0120		
	0,0120		
Multifuelle B	0,0094	0,0095	0,24
	0,0095		
	0,0095		
Multifuelle C	0,0227	0,0228	0,53
	0,0228		
	0,0228		
		Promedio	0,32

LINEALIDAD DEL ESTÁNDAR 1

DATOS DEL ESTÁNDAR:

Nombre	Amoxicillin
Estándar	Primario (USP)
Lote	L0K359
Potencia	86,6% t/c
Fecha de expiración	Vigente

Estándar (%)	X Concentración (mg/mL)	Y Promedio de Absorbancia	X*Y	X²	Y²	F: Y/X Factor de respuesta
St 10 %	0,0555	0,0862	0,0048	0,0031	0,0074	1,5532
St 20 %	0,1109	0,1724	0,0191	0,0123	0,0297	1,5546
St 40 %	0,2218	0,3478	0,0771	0,0492	0,1210	1,5681
St 60 %	0,3327	0,5121	0,1704	0,1107	0,2622	1,5392
St 80 %	0,4436	0,6785	0,3010	0,1968	0,4604	1,5295
St 100 %	0,5546	0,8527	0,4729	0,3076	0,7271	1,5375
St 120 %	0,6655	1,0185	0,6778	0,4429	1,0373	1,5304
Suma	2,3846	3,6682	1,7231	1,1225	2,6452	10,8125

Regresión lineal		
Pendiente de la recta	b	1,5265
Intercepto de la recta	a	0,0039
Ecuación de la recta	Y= 1,5265X + 0,0039	
Coeficiente de determinación		
Criterio de aceptación	$r^2 > 0,98$	
Resultado (r^2)	0,9999	
Coeficiente de variación de los factores de respuesta		
Criterio de aceptación	CV < 2%	
Promedio de F	1,5450	
s de F	0,0140	
Resultado (CV %)	0,8800	
Test de hipótesis para el intercepto de la recta (a)		
Hipótesis estadísticas		
	"a" es estadísticamente igual a cero.	
	"a" es estadísticamente diferente de cero.	
Criterio de aceptación:	Si para una probabilidad del 95% ($p=0,05$) y (n-2) grados de libertad, se acepta la Hipótesis nula (), entonces "a" es estadísticamente igual a cero.	
t experimental	1,792	
t tabla o T de student	2,571	
Conclusión	Se acepta la hipótesis nula concluyendo que "a" es estadísticamente igual a cero.	

LINEALIDAD DEL ESTÁNDAR 2

DATOS DEL ESTÁNDAR:

Nombre	Amoxicillin
Estándar	Primario (USP)
Lote	L0K359
Potencia	86,6% t/c
Fecha de expiración	Vigente

Estándar (%)	X Concentración (mg/mL)	Y Promedio de Absorbancia	X*Y	X²	Y²	F: Y/X Factor de respuesta
St 10 %	0,0555	0,0842	0,0047	0,0031	0,0071	1,5171
St 20 %	0,1109	0,1681	0,0186	0,0123	0,0283	1,5158
St 40 %	0,2218	0,3377	0,0749	0,0492	0,1140	1,5225
St 60 %	0,3327	0,5015	0,1668	0,1107	0,2515	1,5074
St 80 %	0,4436	0,6669	0,2958	0,1968	0,4448	1,5034
St 100 %	0,5546	0,8703	0,4827	0,3076	0,7574	1,5692
St 120 %	0,6655	1,0074	0,6704	0,4429	1,0149	1,5137
Suma	2,3846	3,6361	1,7140	1,1225	2,6179	10,6492

Regresión lineal		
Pendiente de la recta	b	1,5324
Intercepto de la recta	a	-0,0025
Ecuación de la recta	Y= 1,5324 X – 0,0025	
Coeficiente de determinación		
Criterio de aceptación	$r^2 > 0,98$	
Resultado (r^2)	0,9989	
Coeficiente de variación de los factores de respuesta		
Criterio de aceptación	CV < 2%	
Promedio de F	1,5210	
s de F	0,0210	
Resultado (CV %)	1,3800	
Test de hipótesis para el intercepto de la recta (a)		
Hipótesis estadísticas		
	“a” es estadísticamente igual a cero.	
	“a” es estadísticamente diferente de cero.	
Criterio de aceptación:	Si para una probabilidad del 95% ($p=0,05$) y (n-2) grados de libertad, se acepta la Hipótesis nula (), entonces "a" es estadísticamente igual a cero.	
t experimental	-0,290	
t tabla o T de student	2,571	
Conclusión	Se acepta la hipótesis nula concluyendo que "a" es estadísticamente igual a cero.	

LINEALIDAD DEL ESTÁNDAR 3

DATOS DEL ESTÁNDAR:

Nombre	Amoxicillin
Estándar	Primario (USP)
Lote	L0K359
Potencia	86,6% t/c
Fecha de expiración	Vigente

Estándar (%)	X Concentración (mg/mL)	Y Promedio de Absorbancia	X*Y	X²	Y²	F: Y/X Factor de respuesta
St 10 %	0,0555	0,0851	0,0047	0,0031	0,0072	1,5333
St 20 %	0,1109	0,1652	0,0183	0,0123	0,0273	1,4896
St 40 %	0,2218	0,3365	0,0746	0,0492	0,1132	1,5171
St 60 %	0,3327	0,4973	0,1655	0,1107	0,2473	1,4947
St 80 %	0,4436	0,6655	0,2952	0,1968	0,4429	1,5002
St 100 %	0,5546	0,8353	0,4633	0,3076	0,6977	1,5061
St 120 %	0,6655	1,0202	0,6789	0,4429	1,0408	1,5330
Suma	2,3846	3,6051	1,7005	1,1225	2,5765	10,5742

Regresión lineal		
Pendiente de la recta	b	1,5231
Intercepto de la recta	a	-0,0038
Ecuación de la recta	Y= 1,5231 X – 0,0038	
Coeficiente de determinación		
Criterio de aceptación	$r^2 > 0,98$	
Resultado (r^2)	0,9996	
Coeficiente de variación de los factores de respuesta		
Criterio de aceptación	CV < 2%	
Promedio de F	1,5110	
s de F	0,0170	
Resultado (CV %)	1,1500	
Test de hipótesis para el intercepto de la recta (a)		
Hipótesis estadísticas		
	“a” es estadísticamente igual a cero.	
	“a” es estadísticamente diferente de cero.	
Criterio de aceptación:	Si para una probabilidad del 95% ($p=0,05$) y (n-2) grados de libertad, se acepta la Hipótesis nula (), entonces "a" es estadísticamente igual a cero.	
t experimental	-0,777	
t tabla o T de student	2,571	
Conclusión	Se acepta la hipótesis nula concluyendo que "a" es estadísticamente igual a cero.	

EXACTITUD

Concentración (%)	Absorbancia	Concentración Teórica (mg/mL)	Concentración Obtenida (mg/mL)	% de Recuperación
20%	0,1731	0,11091	0,1108	99,93
	0,1731	0,11091	0,1108	99,93
	0,1731	0,11091	0,1108	99,93
60%	0,5124	0,33273	0,3331	100,11
	0,5124	0,33273	0,3331	100,11
	0,5124	0,33273	0,3331	100,11
120%	1,0222	0,66546	0,6671	100,24
	1,0223	0,66546	0,6672	100,25
	1,0221	0,66546	0,6670	100,23
			Promedio	100,10
			%DER	0,1371
			%CV	0,1400

PRECISIÓN

Concentración (100 %)	Absorbancia 1	Absorbancia 2	Absorbancia 3	Promedio
St1	0,7741	0,7741	0,7741	0,7741
St2	0,7767	0,7770	0,7773	0,7770
St3	0,7795	0,7795	0,7797	0,7796
St4	0,7777	0,7781	0,7779	0,7779
St5	0,7786	0,7789	0,7787	0,7787
St6	0,7792	0,7792	0,7794	0,7793
			Promedio	0,7778
			%DER	0,0020
			%CV	0,2600

INFLUENCIA DEL FILTRO

Medio de Disolución	Solución Estándar	Absorbancia	Promedio
pH 4,5	Solución sin filtrar	0,7463	0,7464
		0,7463	
		0,7465	
	Solución filtrada 0,45 um	0,7346	0,7347
		0,7348	
		0,7347	
	Solución filtrada 45 um	0,7353	0,7354
		0,7352	
		0,7356	
	MP 0,45 um		98,44
	MP 45 um		98,53
	Promedio		98,48

ESTABILIDAD

	Absorbancias		% de Recuperación
	Recién Preparado	6 horas	
Estándar 1	0,7776	0,7788	100,15
	0,7800	0,7779	99,73
	0,7779	0,7767	99,85
Estándar 2	0,7781	0,7762	99,76
	0,7781	0,7763	99,77
	0,7782	0,7762	99,74
Estándar 3	0,7779	0,7762	99,78
	0,7784	0,7762	99,72
	0,7779	0,7761	99,77
Promedio			99,81
MP1	0,7993	0,8097	101,30
	0,7992	0,8098	101,33
	0,7992	0,8094	101,28
MP2	0,7973	0,7829	98,19
	0,7976	0,7827	98,13
	0,7976	0,7869	98,66
MP3	0,7982	0,797	99,85
	0,7985	0,7972	99,84
	0,7983	0,7969	99,82
MP4	0,8148	0,8146	99,98
	0,8151	0,8143	99,90
	0,8149	0,8143	99,93
MP5	0,8089	0,7982	98,68
	0,8088	0,7981	98,68
	0,8088	0,7982	98,69
MP6	0,8089	0,8073	99,80
	0,8091	0,8072	99,77
	0,8089	0,8073	99,80
Promedio			99,65

ESTABILIDAD

	Absorbancias		% de Recuperación
	Recién Preparado	24 horas	
Estándar 1	0,7776	0,7495	96,39
	0,7800	0,7503	96,19
	0,7779	0,7503	96,45
Estándar 2	0,7781	0,7507	96,48
	0,7781	0,7506	96,47
	0,7782	0,7508	96,48
Estándar 3	0,7779	0,7507	96,50
	0,7784	0,7506	96,43
	0,7779	0,7504	96,46
Promedio			96,43
MP1	0,7993	0,7541	94,35
	0,7992	0,7540	94,34
	0,7992	0,7537	94,31
MP2	0,7973	0,7017	88,01
	0,7976	0,7015	87,95
	0,7976	0,7015	87,95
MP3	0,7982	0,7168	89,80
	0,7985	0,7167	89,76
	0,7983	0,7165	89,75
MP4	0,8148	0,7374	90,50
	0,8151	0,7373	90,46
	0,8149	0,7374	90,49
MP5	0,8089	0,7341	90,75
	0,8088	0,7341	90,76
	0,8088	0,7341	90,76
MP6	0,8089	0,7188	88,86
	0,8091	0,7189	88,85
	0,8089	0,7188	88,86
Promedio			90,36

9.5.3. Medio de disolución: pH: 6,8

ESPECIFICIDAD

Datos de la Muestra			
Absorbancia Estándar 100 %	0,8222	Volumen V (mL)	900
		Dosis D (mg)	500
Peso Cápsula Vacía Referencia (mg)	93,04	Concentración C (mg/mL)	0,1034
Peso Cápsula Vacía Multifuelle A (mg)	107,25	Concentración C (mg/mL)	0,1192
Peso Cápsula Vacía Multifuelle B (mg)	103,75	Concentración C (mg/mL)	0,1153
Peso Cápsula Vacía Multifuelle C (mg)	97,87	Concentración C (mg/mL)	0,1087

	Absorbancia	Promedio	% de Interferencia
MP Referencia	0,0039	0,0039	0,09
	0,004		
	0,0039		
Multifuelle A	0,0066	0,0066	0,17
	0,0066		
	0,0066		
Multifuelle B	0,0043	0,0044	0,11
	0,0044		
	0,0044		
Multifuelle C	0,0136	0,0137	0,33
	0,0137		
	0,0137		
		Promedio	0,17

LINEALIDAD DEL ESTÁNDAR 1

DATOS DEL ESTÁNDAR:

Nombre	Amoxicillin
Estándar	Primario (USP)
Lote	L0K359
Potencia	86,6% t/c
Fecha de expiración	Vigente

Estándar (%)	X Concentración (mg/mL)	Y Promedio de Absorbancia	X*Y	X²	Y²	F: Y/X Factor de respuesta
St 10 %	0,0555	0,0835	0,0046	0,0031	0,0070	1,5045
St 20 %	0,1109	0,1593	0,0177	0,0123	0,0254	1,4364
St 40 %	0,2218	0,3292	0,0730	0,0492	0,1084	1,4842
St 60 %	0,3327	0,4951	0,1647	0,1107	0,2451	1,4881
St 80 %	0,4437	0,6586	0,2922	0,1969	0,4338	1,4843
St 100 %	0,5546	0,8222	0,4560	0,3076	0,6760	1,4825
St 120 %	0,6655	0,9973	0,6637	0,4429	0,9946	1,4986
Suma	2,3847	3,5452	1,6720	1,1226	2,4902	10,3787

Regresión lineal		
Pendiente de la recta	b	1,4964
Intercepto de la recta	a	-0,0033
Ecuación de la recta	Y= 1,4964 X – 0,0033	
Coeficiente de determinación		
Criterio de aceptación	$r^2 > 0,98$	
Resultado (r^2)	0,9998	
Coeficiente de variación de los factores de respuesta		
Criterio de aceptación	CV < 2%	
Promedio de F	1,4830	
s de F	0,0210	
Resultado (CV %)	1,4170	
Test de hipótesis para el intercepto de la recta (a)		
Hipótesis estadísticas		
	“a” es estadísticamente igual a cero.	
	“a” es estadísticamente diferente de cero.	
Criterio de aceptación:	Si para una probabilidad del 95% ($p=0,05$) y (n-2) grados de libertad, se acepta la Hipótesis nula (), entonces "a" es estadísticamente igual a cero.	
t experimental	-1,223	
t tabla o T de student	2,571	
Conclusión	Se acepta la hipótesis nula concluyendo que "a" es estadísticamente igual a cero.	

LINEALIDAD DEL ESTÁNDAR 2

DATOS DEL ESTÁNDAR:

Nombre	Amoxicillin
Estándar	Primario (USP)
Lote	L0K359
Potencia	86,6% t/c
Fecha de expiración	Vigente

Estándar (%)	X Concentración (mg/mL)	Y Promedio de Absorbancia	X*Y	X²	Y²	F: Y/X Factor de respuesta
St 10 %	0,0555	0,0804	0,0045	0,0031	0,0065	1,4486
St 20 %	0,1109	0,1559	0,0173	0,0123	0,0243	1,4058
St 40 %	0,2218	0,3259	0,0723	0,0492	0,1062	1,4693
St 60 %	0,3327	0,4919	0,1637	0,1107	0,2420	1,4785
St 80 %	0,4437	0,6595	0,2926	0,1969	0,4349	1,4864
St 100 %	0,5546	0,8178	0,4536	0,3076	0,6688	1,4746
St 120 %	0,6655	0,9925	0,6605	0,4429	0,9851	1,4914
Suma	2,3847	3,5239	1,6644	1,1226	2,4677	10,2546

Regresión lineal		
Pendiente de la recta	b	1,4953
Intercepto de la recta	a	-0,0060
Ecuación de la recta	Y= 1,4953 X – 0,0060	
Coeficiente de determinación		
Criterio de aceptación	$r^2 > 0,98$	
Resultado (r^2)	0,9998	
Coeficiente de variación de los factores de respuesta		
Criterio de aceptación	CV < 2%	
Promedio de F	1,4650	
s de F	0,0280	
Resultado (CV %)	1,9020	
Test de hipótesis para el intercepto de la recta (a)		
Hipótesis estadísticas		
	“a” es estadísticamente igual a cero.	
	“a” es estadísticamente diferente de cero.	
Criterio de aceptación:	Si para una probabilidad del 95% ($p=0,05$) y (n-2) grados de libertad, se acepta la Hipótesis nula (), entonces "a" es estadísticamente igual a cero.	
t experimental	-2,192	
t tabla o T de student	2,571	
Conclusión	Se acepta la hipótesis nula concluyendo que "a" es estadísticamente igual a cero.	

LINEALIDAD DEL ESTÁNDAR 3

DATOS DEL ESTÁNDAR:

Nombre	Amoxicillin
Estándar	Primario (USP)
Lote	L0K359
Potencia	86,6% t/c
Fecha de expiración	Vigente

Estándar (%)	X Concentración (mg/mL)	Y Promedio de Absorbancia	X*Y	X²	Y²	F: Y/X Factor de respuesta
St 10 %	0,0555	0,0876	0,0049	0,0031	0,0077	1,5784
St 20 %	0,1109	0,1727	0,0192	0,0123	0,0298	1,5573
St 40 %	0,2218	0,3476	0,0771	0,0492	0,1208	1,5672
St 60 %	0,3327	0,5130	0,1707	0,1107	0,2632	1,5419
St 80 %	0,4437	0,6792	0,3014	0,1969	0,4613	1,5308
St 100 %	0,5546	0,8602	0,4771	0,3076	0,7399	1,5510
St 120 %	0,6655	1,0190	0,6781	0,4429	1,0384	1,5312
Suma	2,3847	3,6793	1,7284	1,1226	2,6611	10,8577

Regresión lineal		
Pendiente de la recta	b	1,5310
Intercepto de la recta	a	0,0040
Ecuación de la recta	Y= 1,5310 X + 0,0040	
Coeficiente de determinación		
Criterio de aceptación	$r^2 > 0,98$	
Resultado (r^2)	0,9998	
Coeficiente de variación de los factores de respuesta		
Criterio de aceptación	CV < 2%	
Promedio de F	1,5510	
s de F	0,0170	
Resultado (CV %)	1,1150	
Test de hipótesis para el intercepto de la recta (a)		
Hipótesis estadísticas		
	"a" es estadísticamente igual a cero.	
	"a" es estadísticamente diferente de cero.	
Criterio de aceptación:	Si para una probabilidad del 95% ($p=0,05$) y (n-2) grados de libertad, se acepta la Hipótesis nula (), entonces "a" es estadísticamente igual a cero.	
t experimental	1,246	
t tabla o T de student	2,571	
Conclusión	Se acepta la hipótesis nula concluyendo que "a" es estadísticamente igual a cero.	

EXACTITUD

Concentración (%)	Absorbancia	Concentración Teórica (mg/mL)	Concentración Obtenida (mg/mL)	% de Recuperación
20%	0,1719	0,11092	0,1171	105,59
	0,172	0,11092	0,1172	105,65
	0,1719	0,11092	0,1171	105,59
60%	0,5124	0,33275	0,3446	103,57
	0,5125	0,33275	0,3447	103,59
	0,5126	0,33275	0,3447	103,61
120%	1,0287	0,66549	0,6896	103,62
	1,0296	0,66549	0,6902	103,71
	1,0301	0,66549	0,6905	103,76
			Promedio	104,30
			%DER	0,9885
			%CV	0,9500

PRECISIÓN

Concentración (100 %)	Absorbancia 1	Absorbancia 2	Absorbancia 3	Promedio
St1	0,8396	0,8387	0,8386	0,8390
St2	0,8387	0,8381	0,8377	0,8382
St3	0,8374	0,8372	0,8371	0,8372
St4	0,8369	0,8365	0,8366	0,8367
St5	0,8360	0,8363	0,8361	0,8361
St6	0,8364	0,8362	0,8363	0,8363
			Promedio	0,8372
			%DER	0,0011
			%CV	0,1300

INFLUENCIA DEL FILTRO

Medio de Disolución	Solución Estándar	Absorbancia	Promedio
pH 6,8	Solución sin filtrar	0,8100	0,8099
		0,8098	
		0,8099	
	Solución filtrada 0,45 µm	0,8071	0,8070
		0,8070	
		0,8070	
	Solución filtrada 45 µm	0,8094	0,8093
		0,8091	
		0,8093	
	MP 0,45 µm		99,65
	MP 45 µm		99,92
	Promedio		99,78

ESTABILIDAD

	Absorbancias		% de Recuperación
	Recién Preparado	6 horas	
Estándar 1	0,8539	0,8465	99,13
	0,8541	0,8461	99,06
	0,8539	0,8463	99,11
Estándar 2	0,8540	0,8456	99,02
	0,8543	0,8465	99,09
	0,8540	0,8461	99,07
Estándar 3	0,8538	0,8464	99,13
	0,854	0,8462	99,09
	0,8541	0,8457	99,02
Promedio			99,08
MP1	0,8385	0,8446	100,73
	0,8387	0,8444	100,68
	0,8386	0,8444	100,69
MP2	0,8376	0,8444	100,81
	0,8379	0,8450	100,85
	0,8378	0,8447	100,82
MP3	0,8539	0,8446	98,91
	0,8542	0,8443	98,84
	0,8543	0,8445	98,85
MP4	0,8545	0,8447	98,85
	0,8551	0,8444	98,75
	0,8547	0,8444	98,79
MP5	0,8383	0,8447	100,76
	0,8387	0,8445	100,69
	0,8386	0,8446	100,72
MP6	0,8149	0,8458	103,79
	0,8144	0,8457	103,84
	0,8152	0,8455	103,72
Promedio			100,62

ESTABILIDAD

	Absorbancias		% de Recuperación
	Recién Preparado	24 horas	
Estándar 1	0,8539	0,8619	100,94
	0,8541	0,8622	100,95
	0,8539	0,862	100,95
Estándar 2	0,8540	0,8621	100,95
	0,8543	0,862	100,90
	0,8540	0,8621	100,95
Estándar 3	0,8538	0,8622	100,98
	0,854	0,8619	100,93
	0,8541	0,8621	100,94
Promedio			100,94
MP1	0,8385	0,8297	98,95
	0,8387	0,8298	98,94
	0,8386	0,8298	98,95
MP2	0,8376	0,8294	99,02
	0,8379	0,8296	99,01
	0,8378	0,8294	99,00
MP3	0,8539	0,8475	99,25
	0,8542	0,8472	99,18
	0,8543	0,8474	99,19
MP4	0,8545	0,8475	99,18
	0,8551	0,8471	99,06
	0,8547	0,8471	99,11
MP5	0,8383	0,8472	101,06
	0,8387	0,8475	101,05
	0,8386	0,8472	101,03
MP6	0,8149	0,8467	103,90
	0,8144	0,8463	103,92
	0,8152	0,8467	103,86
Promedio			100,20